

# Primer meme kanserli hastaların serum insülin- benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) VE CA 15-3 seviyelerinin araştırılması

## *Insulin-like growth factor (IGF-I) and CA 15-3 values in primary breast cancer patients*

Nihal YÜCEL, Şebnem CİĞERLİ, Berna ASLAN, Cazibe BATI, Nezaket EREN

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı*

### ÖZET

**Amaç:** Primer meme kanseri tanısının konmasında insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor - IGF-I)'in karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3) ile birlikte değerlendirilmesinin faydalı olup olmayacağı araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Cerrahi Servisine başvuran 40 tane primer meme kanserli kadın hasta ile 30 tane hiçbir yakınması olmayan sağlıklı kişi dahil edildi. Hastalarımızı premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayırdık. IGF-I ve CA 15-3 ölçümü Liaison hormon cihazında kemilüminesans yöntemi ile yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların premenopoz grubunda IGF-I seviyesi ortalama  $140,8 \pm 90,6$  ng/ml, postmenopoz grubunda IGF-I seviyeleri ortalama  $109,9 \pm 48,6$  ng/ml olarak bulundu. Kontrol gruplarında premenopozal olanların IGF-I değerleri ortalama  $126,6 \pm 40,7$  ng/ml postmenopozal olanların ortalama  $110,3 \pm 60,4$  ng/ml olarak ölçüldü ve istatistiksel açıdan aralarında bir fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0,9$   $p=0,5$ ). Meme kanserli hastalardaki serum CA 15-3 düzeyi ortalama  $24,8 \pm 34,07$  U/ml olarak ölçüldü. Toplam 4 hastamızın (%10) sonuçları kit normal olan ve sınır değer olarak kabul ettiğimiz 30 U/ml'i aşabildi. Kontrol grubunda ölçülen serum CA 15-3 düzeyleri ise ortalama  $17,8 \pm 8,0$  U/ml olarak ölçüldü. Primer meme kanserli hastaların CA 15-3 ölçümlerinde de kontrol grubu ile bir fark bulunamadı ( $p=0,1$ ).

**Sonuçlar:** Sonuç olarak IGF-I ölçümlerinin primer meme kanserli hastaların tanısında tarama testi olarak, hem tek başına hem CA 15-3 ile birlikte faydalı olmayacağı kanısına vardık.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3).

### SUMMARY

**Objective:** In this study, we investigated the efficacy of insulin-like growth factor (IGF-I) on the diagnosis of primary breast cancer when measured along with carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3).

**Study Design:** 40 primary breast cancer patient consulted in the General Surgery Department of İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty and 30 healthy women were included in the study. The patients were divided into two groups as premenopausal and postmenopausal. IGF-I and CA 15-3 measurement were performed with chemiluminescence method in Liaison immunoassay analyser. Results: The mean plasma IGF-I levels was  $140,8 \pm 90,6$  ng/ml in premenopausal patient group, and  $109,9 \pm 48,6$  ng/ml in postmenopausal patient group. In control group, IGF-I levels were  $126,6 \pm 40,7$  ng/ml in premenopausal and  $110,3 \pm 60,4$  ng/ml in postmenopausal individuals. There was not any difference between two groups ( $p=0,9$ , and  $p=0,5$  respectively). In breast cancer patients, the mean serum Ca 15-3 levels was  $24,8 \pm 34,07$  U/ml. Only 4 patients (%10) had results over 30 U/ml which was accepted as cut-off value. The mean serum Ca 15-3 values in control group was  $17,8 \pm 8,0$  U/ml which was not significantly different from the patients results ( $p=0,1$ ).

**Conclusions:** Finally, we concluded that IGF-I alone or along with CA15-3 is not a useful screening test for the diagnosis of breast cancer.

**Key words:** Breast cancer, insulin-like growth factor (IGF-I), carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3).

## GİRİŞ

Karbonhidrat antijen 15,3 (CA 15-3) ne organa ne de kansere spesifiktir. İleri evre meme tümörlü hastaların %75-80 kadarında CA 15-3 değerleri yükselmiş bulunmaktadır. Takip hastalarında ise nükslerin radyolojik veya klinik olarak tesbitinden 4-6 ay öncesinde yükselme

### Yazışma Adresi:

Nihal YÜCEL

e-posta: nihal.yucel@turk.net

Tel: 0212 231 22 09/1693

Fax: 0212 219 57 29

gözlenmektedir (1, 2, 3, 4). İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I)'nin güçlü bir mitojenik ve antiapoptotik etki ile birlikte meme kanseri gelişimini östrojenle beraber arttırdığı anlaşılmıştır. Dolaşımda bulunan IGF-I konsantrasyonu ve meme kanseri arasındaki pozitif ilişkiyi premenopozal kadınlarda tesbit eden araştırmalar yapılmıştır. Bu durum postmenopozal kadınlarda geçerli değildir. Araştırmalar IGF-I'nin meme kanser vakalarında önemli bir belirleyici olacağı konusunda yoğunlaşmaktadır. Bununla birlikte meme kanserli hastalardaki IGF-I seviyelerindeki artışın sebebi çok iyi anlaşılama-

**Tablo 1:** Meme kanserli hastalar ve kontrol gruplarının serum IGF-I ölçümlerinin karşılaştırılması

Karşılaştırılan gruplar	Vaka sayısı	Ortalama IGF-I ng/ml	Standart sapmalar ±	P değeri
Premenop. meme ca Premenopozal kontrol	20 15	140,8 126,6	90,6 40,7	P=0,5
Postmenop. meme ca Postmenop. kontrol	20 15	109,9 110,3	48,6 60,4	P=0,9
Premenop. meme ca Postmenop. Meme ca	20 20	140,8 109,9	90,6 48,6	p>0,05

mıştır. Primer meme kanserli hastalarda serumda IGF-I'in ölçümünün kanserin tanı, prognoz ve takibinde önemli ipuçları sağlayabileceğini varsayarak, biz bu çalışmada serum IGF-I ve CA 15-3 ilişkisi değerlendirdik.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Cerrahi Servisine başvuran yeni meme kanseri tanısı konmuş primer tümörlü 40 hastada gerçekleştirildi. Hastalarımızı premenopozal (yaş ortalaması 44,6) ve postmenopozal (yaş ortalaması 63,2) olarak iki gruba ayırdık. Hiçbir sağlık problemi olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak seçildi ve premenopozal ve postmenopozal olarak iki gruba ayrıldı. IGF-I ölçümü, kemilüminesens yöntemi ile (Liaison hormon cihazında, Byk-Sangtec kitleri ile) yapıldı. Kit normal değerleri : 40-54 yaş arası 90-360 ng/ml; 54 yaş ve üstü 71-290 ng/ml idi. CA 15-3 ölçümü kemilüminesens yöntem ile (Liaison hormon cihazında, Byk-Sangtec kitleri ile) ölçüldü. Gruplar arasındaki serum değerlerinin istatistiksel farklılığı, IGF-I için Mann-Whitney U-testi serum CA 15-3 için T-Test kullanılarak saptandı. İki parametre arasındaki korelasyonun hesaplanmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı.

### BULGULAR

Meme kanserli premenopoz, postmenopoz grubun ve kontrol gruplarının IGF-I düzeyleri ve CA-15,3 düzeyleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Preoperatif dönemde ölçülen serum IGF-I seviyesinde primer meme kanserli premenopoz kadınlarla, premenopoz kontrol grubu arasında istatistiki açıdan önemli bir fark görülmedi ( $p=0,5$ ). Postmenopozal meme kanserli hastalarla, postmenopozal kontrol grubu arasında da serum IGF-I seviyeleri arasında fark görülmedi ( $p=0,9$ ). Premenopozal ve postmenopozal hasta gruplarının IGF-I seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiki açıdan fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Toplam 4 hastamızın (%10) sonuçları sınır değer olarak kabul ettiğimiz 30 U/ml'yi aşabildi. Meme kanserli hastalar ile kontroller arasında istatistiki açıdan bir fark görülmedi ( $p=0,1$ ) (Tablo 2).

### TARTIŞMA

Herbert Yu ve arkadaşları meme kanserli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada plazma IGF-I seviyelerinin yaşla ters orantılı olduğunu ve bu korelasyonun hem kontroller hem meme kanserliler için geçerli olduğunu buldular ( $r=-0,42$   $p<0,001$ ). Premenopozal kadınlarda, IGF-I plazma seviyeleri kontrollere oranla meme kanserlilerde belirgin biçimde yüksekti

**Tablo 2:** Meme kanserli hastaların serum IGF-I ve CA 15-3 sonuçlarının karşılaştırılması

Parametreler	Kontrol grubu n :30	Meme kanserli hasta grubu n:40	
	Min - Max Ort ± SD	Min - Max Ort ± SD	P değeri
IGF-I ng/ml	34,4 – 255,2 118,5 ±51,3	33,2 –430,1 125,1 ±73,4	P =0,6
CA 15-3 U /ml	7,9 –37,7 17,8 ± 8,0	2,8 –230 24,8 ± 73,4	P =0,1

( $p < 0,001$ ). Postmenopozal meme kanserli kadınlarda ise yükseklik bulunamadı (5).

Bizde tüm gruplar arasında yapmış olduğumuz IGF-I ölçümlerinde yaşla çok zayıf bir negatif ilişki bulduk ( $r = -0,301$   $p = 0,011$ ). Premenopozal kadınların IGF-I seviyelerini premenopozal kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda aralarında istatistiki açıdan önemli bir fark bulamadık ( $p = 0,5$ ). Postmenopozal kadınlardaki IGF-I seviyeleri ile postmenopozal kontrol grubu arasında da fark yoktu ( $p = 0,9$ ). İki hasta grubunu bir arada değerlendirdiğimizde ise IGF-I seviyeleri arasında yine fark bulamadık ( $p = 0,6$ ) (Tablo 1).

Hankinson ve arkadaşları premenopozal kadınlarda plazma IGF-I ve meme kanseri riskinin pozitif ilişkisini tesbit etmişler ancak postmenopozal kadınlarda böyle bir ilişki bulunmuşlardır. Hankinson ve arkadaşları IGF-I ile yaş arasında önemli bir negatif ilişki bulmuştur ( $r = -0,12$   $p = 0,01$ ). Postmenopozal kontrollerde ve meme kanserlilerde IGF-I konsantrasyonu değişmemiştir (6).

Vodgava Ju ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada meme kanserli hastaların plazmasında IGF-I ve insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) seviyelerini ölçmüşler ve me-

me kanserli hastalarda normal insanlara kıyasla daha yüksek plazma IGF-I seviyelerine rastlamışlardır (7). Farkı istatistiki açıdan anlamlı bulmuşlardır ( $p = 0,019$ ). Vodgava Ju ve arkadaşları premenopoz meme kanserli hastaların postmenopoz meme kanserli hastalara göre daha yüksek seviyede plazma IGF-I düzeylerine sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu yükseklik istatistiki açıdan önemli idi ( $p = 0,04$ ) (11). Biz premenopoz meme kanserli hastaların IGF-I seviyelerini, postmenopoz meme kanserli hastalardan daha yüksek bulduk, fakat bu fark istatistiki açıdan anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

## SONUÇLAR

Sonuç olarak, her ne kadar literatürde tersine sonuçlar varsa da, biz serum IGF-I düzeyini meme kanserlilerde anlamlı olarak yüksek bulamadık. IGF-I'in primer meme kanserinin tanısında tarama testi olarak kullanılmasının bir fayda sağlamayacağı ve primer meme kanserinin tanısında yeterince spesifik bulamadığımız CA 15-3 ile birlikte değerlendirilmesinin de bir anlam taşımadığı sonucuna vardık. IGF-I ile CA 15-3 ( $P = 0,9$ ) ve CA 15-3 ile yaş arasında iyi bir korelasyon bulamadık ( $p = 0,9$ ).

## KAYNAKLAR

1. Hayes DF, Zurawski VR, Kufe DW. Comparison of circulating CA 15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 4:1542-1550,1986.
2. Kardinal CG. Endocrin therapy of breast cancer. *Cancer of the breast*.Ed. WL Donegan,JS Spratt.Fourth edition. Philadelphia, WBSaunders, 1995, 534-557.
3. Roisman I, Israeli A, Lifshitz I, et al,. The signaficance of the CA 15-3 breast tumor marker as an additional tool for detection of breast cancer. *J of Tumor Marker Oncol*, 9:19-24, 1994.
4. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, Nagel D, Konecny GE, Schmitt UM, Fateh-Moghadam A, Seidel D. Serum CEA CA 15-3 as prognostic factors primary breast cancer. *British Journal of Cancer* 86 (8), 1217-1222, 2002
5. Yu H, Jin F, Shu XO, Li BD, Dai Q, Cheng JR, Berkel HJ, Zheng W. Insulin-like Growth Factors and Breast Cancer Risk in Chinese Women. *Cancer Epidemiology Vol.11*,705-712, August 2002
6. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* , 351:1393-1396, 1998.
7. Vadgama JV, Wu Y, Datta G, Khan H, Chillar R. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I and Serum IGF- Binding Protein 3 can be associated with the progression of breast cancer, and recurrence and the probability of survival in African- American and Hispanic women.*Oncology* 57:330-340, 1999