

# Emlőciszta-folyadék markereinek vizsgálata nagycisztás mastopathiában (GCBD)

Beczássy Enikő, Számel Irén, Sulyok Zoltán, Ottó Szabolcs

Országos Onkológiai Intézet, Klinikai Laboratóriumi Osztály és Sebészeti Osztály, Budapest

*A vizsgálat célja:* Az emlőrák egyik nagykockázatú csoportjának (GCBD) a vizsgálata, a szérumban és cisztafolyadékban a tumormarkereinek párhuzamos mérésével. A rizikócsoportba tartozó egyének kiválasztása és követésének módja. *Vizsgálati anyag és módszer:* 108 GCBD-ben szenvedő nőbeteg (átlagéletkor 47 év) emlőciszta-folyadékában a CA 15-3-, TPA-, CEA- és  $\beta$ HCG-szintjének a mérése PCT-meghatározásokkal kiegészítve történt, szérumban CA 15-3 és TPA vizsgálatokkal együtt, immunlumineszcencia módszerrel. *Eredmények:* 98%-ban találtunk igen magas TPA-értéket, míg a CA 15-3 szintje 24%-ban bizonyult kórosnak. A CEA és a  $\beta$ HCG mennyisége alig emelkedett, normális PCT-koncentrációval. *Következtetések:* A PCT-koncentráció emelkedésének a hiánya kizárja a cisztafolyadék gyulladásos eredetét, a normál szérumban a marker-értékek pedig az ultrafiltrációt. A cisztafolyadékban emelkedett TPA érték és a fenti arányban kóros CA 15-3-szint fokozott sejtproliferációra utal, amely felveti a GCBD nemcsak rizikócsoport, hanem esetleges rákelőző állapot jellegét is. *Magyar Onkológia 44:65-67, 2000.*

*The aim of the study:* Parallel measurements of tumour markers in the serum and breast cyst fluid in a high risk group (GCBD) of breast cancer. The identification of individuals belonging to this group and their follow-up. *Material and Methods:* In the breast cyst fluid of 108 patients with GCBD (mean age 47 years) we measured the levels of CA 15-3, TPA, CEA and  $\beta$ HCG completed by PCT determinations. Simultaneously, the serum CA 15-3 and TPA concentrations were also measured using the Luminescent Immunoassay techniques. *Results:* Strikingly high TPA values were found in 98% of the patients. The CA 15-3 levels, however, were pathological only in 24% of them. The CEA and  $\beta$ HCG levels showed hardly any rise and the PCT concentration remained normal. *Conclusions:* The lack of any rise in PCT concentration precludes the inflammatory origin of the cystic fluid and the normal serum marker levels exclude ultrafiltration. The increased TPA concentration in the breast cystic fluid and the occurrence of pathological CA 15-3 level in the above percentage of the cases suggest that GCBD represents not only a high risk group but possibly a precancerous state, too. *Beczássy E, Számel I, Sulyok Z, Ottó Sz. Tumour markers in human breast cyst fluid in gross cystic breast disease (GCBD). Hungarian Oncology 44:65-67, 2000.*



## Bevezetés

A fibrocisztás mastopathia, különösen a nagycisztás forma (GCBD) az egyik leggyakrabban (5–10%) előforduló benignus emlőmegbetegedés a 35–50 éves női lakosság körében. Bár a cisztákat eddig nem tekintették rákelőző állapotnak, jelen-

létük mégis az emlőszövetben lejátszódó kóros folyamatokra vezethető vissza (2, 4, 5).

Számos szerző utal arra, hogy a jóindulatú GCBD 2–4-szer nagyobb kockázati tényezőt jelent egy későbbiekben kifejlődő emlőrák szempontjából. Annak ellenére, hogy a ciszta helyén csak ritkán figyelték meg rosszindulatú daganat kialakulását (1,15), a ciszta-bennék alkotórészeinek helyi, vagy távoli hatása azonban még ma sem ismert.

Az Országos Onkológiai Intézetben évek óta tanulmányozzuk a GCBD természetét, s a cisztafolyadék alkotórészeit (14, 15).

Közlésre érkezett: 1999. május 10.

Elfogadva: 1999. december 15.

Levelezési cím: Dr. Beczássy Enikő, Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Pf. 21. 1525

Megállapítottuk, hogy a normál szérumhoz viszonyítva egyes szteroid hormonok, illetve prekurzorok igen magas koncentrációban vannak jelen. Bár ezek a hormonok markerként is jól használhatók a folyamat jellemzésére, a K<sup>+</sup> iontartalom is betölthet hasonló szerepet (3, 5–7, 10, 11). A cisztafolyadék biokémiai összetétele, különösen a K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> arány saját beteganyagunkban is használható paraméternek bizonyult az egyes ciszta-típusok elkülönítésében, amelynek komoly prognosztikai értéke is van (14).

A fenti faktorok azonban nem elegendők a GCBD, mint lehetséges rákelőző állapot jellemzésére. Ehhez a feladathoz az emlőrák követésében jól bevált tumormarkereket hívtuk segítségül, mint egy komplex követéses folyamat részét.

### Anyag és módszer

1996 és 1998 között 108 GCBD-ben szenvedő nőbeteg (átlagéletkor 47 év, a legfiatalabb 35, a legidősebb 52 éves volt) emlőciszta-folyadékában mértük a CA 15-3, TPA, CEA és a βHCG tumormarkerek szintjét, a procalcitonin (PCT) gyulladásjelző fehérje vizsgálatával kiegészítve. Ezzel egyidejűleg meghatároztuk a betegek szérumában a CA 15-3- és TPA-értékeket is, az ultrafiltráció lehetőségének a kizárására.

A mintákat hűthető centrifugában 3000 rpm-en 30 percig centrifugáltuk, a felülúszót pedig csövekbe töltöttük és a feldolgozásig -20 °C-on tároltuk.

A meghatározásokat „szendvics-elven” alapuló monoklonális immunometriai módszerrel végeztük, LIA-mat 300-as luminométer segítségével (Byk-Gulden).

### Eredmények

A ciszta-bennék vizsgálata során 98%-ban mérünk igen magas TPA-értéket (1.a ábra), szembevetve a 6000 U/l rendkívüli koncentráció 18%-os aránya. A másik figyelemre méltó jelenség, hogy a legalacsonyabb értéktartomány is magas koncentrációt képviselt, a 0–65 U/l-es referenciatartományt figyelembe véve.

A CA 15-3 értéktartományai ilyen kiugró mérési eredményeket nem mutattak (1.b ábra), a nor-

mális tartomány (0–35 U/ml) felső határához közeli, illetve ezt meghaladó minták aránya 24% volt, amely az esetek egy részében kóros sejtcsoportok jelenlétére utalhat.

A gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok érzékeny indikátorának, a PCT-nek a mérése során csak 7%-ban lehetett mérsékelten emelkedett értékeket találni (1.c ábra), a normális érték felső határához (0–0,5 ng/ml) viszonyítva.

A szérumban mért CA 15-3- és TPA-koncentráció a referenciatartományon belül helyezkedett el, amely alátámasztja azt a korábbi megfigyelést, hogy ezen markerek magasabb értékei csak a ciszta szétszakadása után mérhetők (8, 16, 17).

### Megbeszélés

Magyarországon 1997-ben 33 008 ember halt meg rosszindulatú daganatos megbetegedésben. A halálozási arány állandóan emelkedő tendenciát mutat, amely az elmúlt 25 év során férfiaknál 85%-os, míg nőknél 59%-os emelkedést eredményezett. Ezen belül nőknél a vezető daganatos haláloki tényező az emlőrák (2323 eset), 16%-os részesedéssel.

A riasztó halálozási adatokra való tekintettel a legpusztítóbb erejű daganatcsoportokat kell elsősorban vizsgálni, főleg azokat a jóindulatú, de lehetségesen rákelőző állapotokat, amelyek nagyobb kockázati tényezőt jelentenek (13).

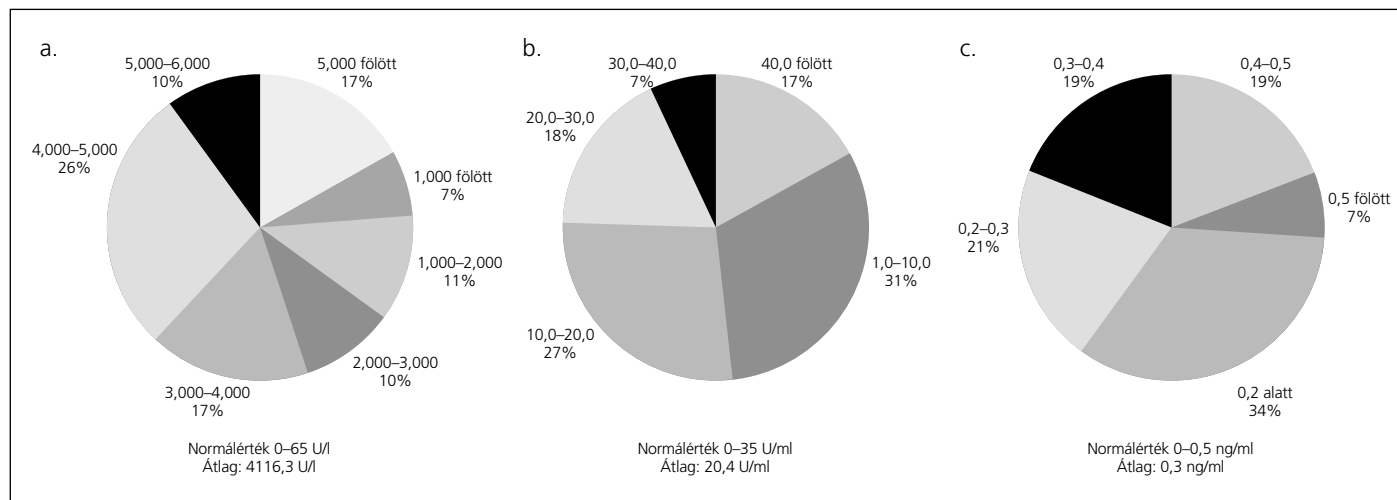
Ezért esett a választásunk az egyik olyan benignus emlőelváltozásra (GCBD), amely nagy kockázatú csoportot képez.

A 35–50 éves női lakosság körében az előfordulási gyakorisága 5–10%, míg a premenopauzális korban (40–50 év) általában 7%-ra tehető (1–4, 12). A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai szerint ebbe a korosztályba 810 000 nő tartozik, ebből 57 550 számára jelenthet a GCBD magas rákkockázatot, amely viszonylag jelentős tömeget képvisel.

A ciszták kialakulásának kóros tényezői még további tisztázásra várnak, így annak az eldöntése is, hogy a kétségtelenül nagy kockázatú csoport rákelőző állapotként szerepelhet-e?

Mivel a PCT-koncentráció emelkedésének a hiánya kizárja a cisztafolyadék gyulladáshoz való kapcsolódását, a normális szérummarker-értékek pedig az ultrafiltrációt, a cisztafolyadék nagyfokban emel-

1. ábra. GCBD ciszta-folyadékainak marker-szintje. a. TPA; b. CA 15-3; c. PCT



kedett TPA-koncentrációja és az esetenként mérsékelten magasabb – az emlőrák követésében nagy jelentőségű – CA 15-3-szint fokozott sejtproliferációra utal (9, 12, 17, 18).

Ezen adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a tumormarkereket a ciszta falában elhelyezkedő olyan atípusos sejtek termelik, amelyek malignus folyamat forrásai lehetnek.

A GCBD természetét a továbbiakban elektroli-tokkal, hormonális faktorokkal és tumormarkerekkel együtt kívánjuk tanulmányozni, a citológiai típusok ismeretében.

Addig is javasoljuk a GCBD-s betegek folyamatos, gondos követését.

## Irodalom

1. Angeli A, Bradlow HL, Bodian CA, et al. Criteria for classifying breast cyst fluids. *Ann NY Acad Sci* 586:49-52, 1990
2. Angeli A, Caraci P, Puligheddu B, et al. Categorisation of cysts and steroid levels in breast cyst fluid. *Cancer Detect Prev* 16:53-56, 1992
3. Bradlow HL, Skidmore FD, Schwartz MK, et al. Cations in breast cystic fluid. In: *Endocrinology of Cystic Breast Disease*. Angeli A, Bradlow HL, Dogliotti L (Eds.). Raven Press, New York 197-201, 1983
4. Bradlow HL, Fleisher M, Breed CN, et al. Biochemical classification of patients with gross cystic breast disease. *Ann NY Acad Sci* 586:12-16, 1990
5. Caraci P, Naldoni C, Constantini M, et al. Cationic categorization of breast cystic fluid and breast cancer risk. *Endocrin-Related Cancer* 2:15-26, 1994
6. Dogliotti L, Orlandi F, Caraci P, et al. Biochemistry of breast cancer fluid: an approach to understanding intercellular communication in the terminal duct lobular units. *Ann NY Acad Sci* 586:17-28, 1990
7. 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
8. Ichihara S, Aoyama H. Intraductal carcinoma of the breast associated with high levels of circulating tumor-associated antigens (CA 15-3 and NCC-ST-439). *Cancer* 73:2181-2185, 1994
9. Kallioniemi OP, Oksa H, Aaran RK, et al. Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. *Br J Cancer* 58:213-215, 1988
10. Levitz M, Raju U, Arcuri F, et al. Relationship between the concentration of estriol sulfate and estrone sulfate in human breast cyst fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 726-729, 1992
11. Levitz M, Raju U, Boccardo F, et al. Steroid and caution correlation in human breast cystic fluid: preliminary findings. *Cancer Detect Prev* 16:57-59, 1992
12. Naldoni C, Constantini M, Dogliotti L, et al. Association of cyst type with risk factors for breast cancer and relapse rate in women with gross cystic disease of the breast. *Cancer Res* 52:1791-1795, 1992
13. Ottó Sz. A rosszindulatú daganatok másodlagos megelőzése, szűrése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1:3-5, 1996
14. Számel I, Budai B, Dauber K, et al. Hormonal characterization and classification of breast cyst fluid in gross cystic mastopathy. *Endocrine-Related Cancer* 2:49-55, 1994
15. Számel I, Budai B, Sulyok Z, és mtsai. A nagycisztás mastopathia és emlőrák rizikó: hormonális és biokémiai markerek az emlőciszta folyadékban. *Magyar Onkol* 42: 17-23, 1998
16. Simickova M, Pecan L, Eben K, et al. Biochemical analysis of breast cyst fluid as a possible predictor of breast carcinoma development. *Neoplasma* 41:245-252, 1994
17. Tondini C, Hayes DF, Gelman R, et al. Comparison of CA 15-3 and Carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 48:4107-4112, 1988
18. Veronesi V, Pizzocaro G. Breast cancer in women subsequent to cystic disease of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 126:529-534, 1986

## Rövidítések:

GCBD – nagycisztás mastopathia (gross cystic breast disease), CA 15-3 – cancer antigen 15-3, TPA – tissue polypeptide antigen, CEA – carcinoembryonic antigen, bHCG – beta-human chorionic gonadotrophin, PCT – prolactin

## A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA

### KROMPECHER ÖDÖN

pályamunka díjazására 80.000.- Ft pályadíjat tűz ki orvostanhallgatók és fogorvos-tanhallgatók számára.

A pályamunka címe: "Környezeti és foglalkozási ártalmak szerepe a daganatok kialakulásában".

A pályamunka terjedelme az irodalommal és a dokumentációval együtt maximum 80 oldal lehet.

A munkán csak a jelige szerepelhet, melyhez mellékelni kell egy borítékot, rajta a jeligével, s a lezárt borítékban a nevet, évfolyamot, pontos lakcímet és telefonszámot kell feltüntetni.

A pályamunka beadási határideje: 2000. november 30.

Helye: Semmelweis Egyetem, II. Patológiai Intézet (1091. Budapest, Üllői út 93.)

Díjazást elért pályázat esetén a Társaságok javaslatot tesznek a pályamunka szakdolgozatként való elfogadására.

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA  
és  
MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA  
VEZETŐSÉGE