Meme Kanseri Hastalarında Tümör Belirteçleriyle Evre ve Prognostik Faktörler Arasındaki İlişki

The Relatıonship of Tumor Markers Between Stage And Prognostic Factors In Breast Cancer Patients

İlhan HACIBEKIROĞLU[1], Mustafa ALTINBAŞ[2], Uğur ERSOY[3], Semiha URVAY[4], Ebru SARI[2], Dilşen ÇOLAK[2], Tuba HACIBEKIROĞLU [5], Gökşen İnanç İMAMOĞLU[2]

[1] Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji BD, Edirne - TÜRKİYE

[2] Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

[3] Mardin Devlet Hastanesi, Onkoloji Bölümü, Mardin - TÜRKİYE

[4] Sivas Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Bölümü, Sivas - TÜRKİYE

[5] Edirne Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Edirne - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 07.01.204 Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Amaç: Meme kanseri hastalarında tümör belirteçleri, prognozun belirlenmesinde, metastazların erken saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, görüntüleme tetkiklerinin yanında yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda, erken evre meme kanserinde, preoperatif ölçülen Karsinoembriyonik antijen(CEA) ve Kanser antijen 15-3 (CA15-3) düzeylerinin, prognostik ve prediktif değer taşığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, preoperatif ölçülen tümör belirteçleri (CEA, CA 15-3) ile prognostik faktörler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Preoperatif tümör belirteci düzeyleri mevcut, opere Evre I-III meme kanseri, 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, soygeçmişte kanser öyküsü, menopoz statüsü, histolojik tip, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu metastazı, histolojik grad, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen reseptörü(ER), progesteron reseptörü(PR), insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü-2(Her2) durumu, immünohistokimya (İHK) ile belirlenen moleküler subtip klasifikasyonu ve patolojik evre ile pre-operatif ölçülen CEA, CA 15-3 yüksekliği arasındaki ilişki belirlenmeye çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların %19.3'ü Evre I, %47,4'ü Evre II, %33.3'ü Evre III olarak evrelendirildi. Hastaların %8.8'inde CA 15-3 düzeyi yüksek ve %27.4'ünde CEA düzeyi yüksek saptandı. Preoperatif CEA yüksekliği ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Preoperatif CA 15-3 yüksekliği ile tümör boyutu, nodal tutulum ve patolojik evre arasında anlamlı ilişki saptanırken, yaş, Her2, ER, menopoz statüsü, lenfovasküler invazyon, grad ve meme subtipleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, preoperatif ölçülen CEA düzeyinin prognostik faktörlerle anlamlı ilişkisi saptanmazken, preoperatif olarak ölçülen CA 15-3 düzeyinin, tümör büyüklüğü.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, tümör markerleri, evre, prognostik faktörler

Abstract

Objective: Tumor markers are usefull in prediction of prognosis, early detection of metastasis and treatment responce evaluation besides imaging techniques in breast cancer patients. Studies have shown that; in early stage breast cancer, preoperative Carcinoembryonic Antijen(CEA) and Cancer Antigen 15-3(CA15-3) levels have prognostic and predictive value. In our study we investigated the relationship between preoperative tumor markers (CEA and CA15-3) and other prognostic factors.

Material and Methods: 114 operated stage I-III breast cancer patients whose preoperative tumor markers have been recorded are included to the study. We tried to find out the relationship between preoperative CEA and CA15-3 levels with the patient's age, and family history of cancer, menopausal status, tumor's histologic type, grade, size, axillary lymph node status, lymphovascular invasion, Estrogen receptor(ER), Progesterone receptor(PR), Human epidermal growth factor receptor-2(Her2) status, immunohistochemical molecular subtype and pathological staging.

Results: In our study, 19.3 % of the patients were stage I, 47.4 % were stage II, 33.3% were stage III. 8.8 % of the patients had high levels of CA15-3 while 27.4 % had high levels of CEA. We couldn't find any relationship between preoperative CEA levels and other prognostic factors. We found out a statistically significant relationship between preoperative CA15-3 level and tumor size, nodal status, and pathological stage but there wasn't any significant relationship between CA15-3 level and age, Her2, ER, menoposal status, lymphovascular invasion, grade, molecular subtypes.

Conclusion: In our study, preoperative CEA levels did not have any relationship with prognostic factors but we found out that preoperative CA15-3 levels can be used in predicting tumor size, nodal status and pathological staging.

Keywords: Breast cancer, tumor marcers, stage, prognostic factors

Giriş

Meme kanseri tüm dünyada, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri insidansında mamografinin yaygın kullanımına bağlı artış olsa da, tarama programlarının yaygınlaşması, daha etkin tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlaması, cerrahi ve radyoterapi yöntemlerindeki gelişmelerle beraber, meme kanseri mortalitesinde azalma gözlenmektedir (2).

Tümör markırları, kanserli doku tarafından sentezlenen ya da kanserli dokunun tahribi sonucunda dokuda veya serumda artışa yol açan protein, karbonhidrat, lipid ve mineral içerebilen yapılardır (3). Meme kanserinde tümör markırları prognozun belirlenmesinde, metastazların ve nükslerin saptanmasında, görüntüleme tetkiklerinin yanında yardımcı olur (4,5). Erken evre meme kanserinde preoperatif CEA, CA15-3 düzeyleri, prognostik ve prediktif değer taşır (6,7).

Çalışmamızda, kliniğimizde meme kanseri ile takip edilen hastalarda, yaş, sigara, soy geçmişte kanser öyküsü, menopoz statüsü, histolojik tip, tümör büyüklüğü, aksiler lenf nodu metastaz sayısı,histolojik grad, lenfovasküler invazyon varlığı, ER, PR, HER2 durumu, İHK ile belirlenen moleküler subtip klasifikasyonu ve patolojik evre ile preoperatif ölçülen tümör markerları (CEA, CA15-3) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya 2008-2012 yılları arasında, histolojik olarak invaziv meme kanseri tanısı almış olan ve pre-operatif CEA ve CA15-3 düzeylerine ulaşılabilen 114 hasta dahil edildi. Çoklu primer kanser hastaları, lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi alan hastalar, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşları, menopoz durumu, soy geçmişlerinde kanser öyküleri, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, ER, PR, HER2 sonuçları, tümör gradı, lenfovasküler invazyon durumları kaydedildi. Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manuel, 7.baskı (2010) esas alındı.

ER ve PR durumu İHK ile belirlendi. Her2 durumu, eğer İHK boyamasında 3+ ise veya İHK'da 2+ olup FISH yöntemi ile (+) saptandıysa pozitif olarak kabul edildi.

Derecelendirmede (Grad) Bloom-Scarff-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu kullanıldı.

Serum CEA düzeyleri, sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı.

CA15-3 düzeyleri, iki basamaklı sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı. Cut-off değeri CEA için 2.5 ng/ml, CA15-3 için 32.4 U/ml olarak belirlendi.

Meme kanseri, tüm dünyada, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri insidansında, mamografinin yaygın kullanımına bağlı artış olsa da, tarama programlarının yaygınlaşması, daha etkin tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlaması, cerrahi ve radyoterapi yöntemlerindeki gelişmelerle beraber, meme kanseri mortalitesinde azalma gözlenmektedir (2).

Tümör belirteçleri, kanserli doku tarafından sentezlenen ya da kanserli dokunun tahribi sonucunda dokuda veya serumda artışa yol açan protein, karbohidrat, lipid ve mineral içerebilen yapılardır (3). Meme kanserinde tümör belirteçleri, prognozun belirlenmesinde, metastazların ve nükslerin saptanmasında, görüntüleme tetkiklerinin yanında yardımcı olur (4,5). Erken evre meme kanserinde, preoperatif karsinoembriyonik antijen(CEA)ve kanser antijen 15-3(CA 15-3) düzeyleri, prognostik ve prediktif değer taşır (6,7).

Çalışmamızda, kliniğimizde meme kanseri ile takip edilen hastalarda, yaş, sigara, soygeçmişte kanser öyküsü, menopoz statüsü, histolojik tip, tümör büyüklüğü, aksiller, lenf nodu metastaz sayısı,histolojik grad, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen reseptörü(ER), progesteron reseptörü(PR), insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü(Her2) durumu, İHK ile belirlenen moleküler subtip klasifikasyonu ve patolojik evre ile preoperatif ölçülen tümör belirteçleri (CEA, CA 15-3) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya, 2008-2012 yılları arasında, histolojik olarak invaziv meme kanseri tanısı almış olan, ve pre-operatif CEA ve CA 15-3 düzeylerine ulaşılabilen 114 hasta dahil edildi. Çoklu primer kanser hastaları, lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi alan hastalar, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşları, menopoz statüsları, soygeçmişlerindeki kanser anamnezleri, tümör boyutları, lenf nodu tutulumları, ER, PR, Her2 sonuçları, tümör gradı, lenfovasküler invazyon durumları kaydedildi. Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manuel, 7.baskı (2010) esas alındı.

ER ve PR durumu İHK ile belirlendi.

Her2, eğer İHK boyamasında 3+ ise veya İHK'da 2+ olup FISH yöntemi ile pozitif saptandıysa pozitif olarak kabul edildi.

Derecelendirmede (Grad) Bloom-Scarff-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu kullanıldı.

Serum CEA düzeyleri, sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı.

CA 15-3 düzeyleri, iki basamaklı sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı. Üst limit değeri, CEA için 2.5 ng/ml, CA 15-3 için 32.4 U/ml olarak belirlendi.

Meme kanseri tümör subtiplerinin belirlenmesi (8)

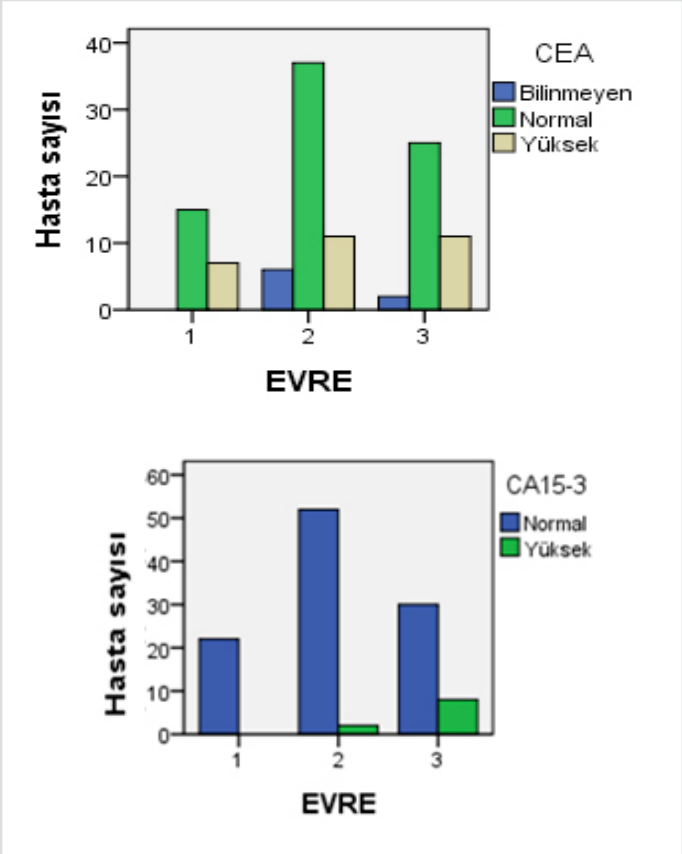
Önceki çalışmalarda belirtildiği üzere, hastalar primer tümörün reseptör durumuna göre 4 alt gruba ayrıldı;

HR(+) / Her2 (-) : ER + veya PR+ ve HER2 -
HR(+) / Her2(+) : ER + veya PR+ ve HER2 +,
HR(-) / Her2 (+) : ER - ve PR- , Her2 +
HR(-) / Her2 (-) : ER - ve PR- , Her2 -

İstatistik

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Ki-kare testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact testi kullanıldı. Odds oranları (OR), %95 güven aralığı (confidence intervalleri) (CI) ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Veri analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Şekil 1: Hastaların evre ve tümör markır yüksekliklerine göre dağılımları



Bulgular

Hastalar tümör belirteç düzeyleri normal saptananlar ve yüksek saptananlar olarak iki guruba ayrıldı. 114 hastanın 10 (%8,8) 'unda CA 15-3 düzeyi yüksek ve CEA düzeyi bilinen 106 hastanın 29 (%27,4)'unda CEA düzeyi yüksek saptandı.

Hastaların ortalama tanı yaşı 54.9 idi.

Preoperatif CEA düzeyi bulunan 106 hastada yaşı 55 ve altındaki 60 hastanın 12(%20.0)'sinde, yaşı 55 üstü 46 hastanın 17(%36.9)'sinde CEA yüksekliği mevcuttu. Toplam 114 hastada ise yaşı 55 ve altındaki 66 hastanın 4(%6.2)'ünde, yaşı 55 üstü 48 hastanın 6(%12.5)'sında CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. Yaş grupları arasında, CEA ve CA 15-3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(p:0.278, p:0.172).

Hastaların 38 (%33,3)' inde soygeçmişte kanser öyküsü var, 76 (%66,7) 'sında soygeçmişte kanser öyküsü yoktu. Soygeçmişte kanser öyküsü olan ve olmayan guruplar arasında CEA ve CA 15-3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,945, p: 0,242).

Hastaların 41 (%36)'i pre-perimenapozal , 73(%64) 'ü postmenapozal dönemde idi. Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastada, pre-perimenapozal 38 hastanın 11'inde (%28.9) CEA yüksekliği tespit edilirken, postmenapozal 68 hastanın 18'inde (%26.5) CEA yüksekliği mevcuttu. Toplam 114 hastada ise pre-perimenapozal 41 hastanın 2'sinde (%4.9) CA 15-3 yüksekliği tespit edilirken, postmenapozal 73 hastanın 8'inde (%11.0) CA 15-3 yüksekliği mevcuttu.

Pre-perimenapozal ve postmenapozal gruplar arasında, CEA ve CA 15-3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,784, p:0,271).

Histolojik alt tip olarak invaziv duktal karsinom olguların 99'unde (% 86.8) en sık tespit edilen alt tip idi. Olguların 4'ünde (%3.5) invaziv lobüler karsinoma ve 11'ünde (%9.6) diğer alt tipler tespit edildi. Histolojik alt tipler arasında CEA ve CA 15-3 yüksekliği açısından anlamlı fark yoktu (p:0,436, p:0,417).

Hastaların 22 'si (%19.3) evre I, 54'ü (%47.4) Evre II, 38'i (%33.3) Evre III olarak evrelendirildi.

Preoperatif CEA düzeyi bilinen 106 hastada, Evre I tümörü olan 22 hastanın 7(%31,8)'sinde, Evre II tümörü olan 48 hastanın 11(%22.9)'inde ve Evre III tümörü olan 36 hastanın 11(%30.6)'inde CEA düzeyleri yüksek saptandı. Hastalık evreleri ile CEA yüksekliği arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,643).

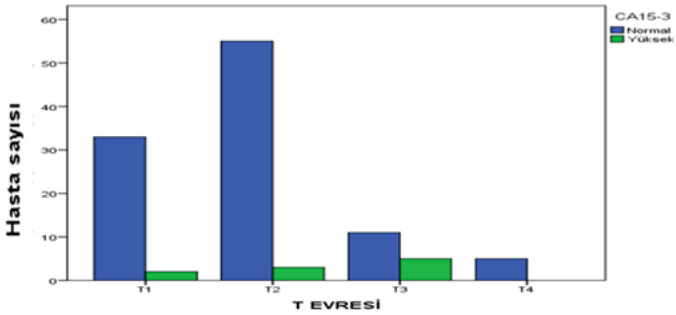
Preoperatif CA 15-3 düzeyi bilinen 114 hastadan, Evre I tümörü olan 22 hastada CA15-3 yüksekliği saptanmazken, Evre II tümörü olan 54 hastanın 2(%3.7)'sinde ve Evre III tümörü olan 38 hastanın 8(%21.1)'inde CA 15-3 düzeyleri yüksek saptandı. Hastalık evresi arttıkça CA 15 3 yüksekliği yüzdesi artmakta idi. Hastalık evreleri ile CA 15-3 yüksekliği arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptandı (p:0,004).(Şekil 1)

Hastalar tümör büyüklüğüne (T) göre evrelendiğinde, hastaların 35(%30,7)'i T1, 58(%50,9)' i T2, 16(14.0)'sı T3 ve 5(%4.4)'i T4 idi.

Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastadan, T1 tümörü olan toplam 34 hastanın 10'unda (%29.4), T2 tümörü olan 52 hastanın 11'inde (%21.2), T3 tümörü olan 15 hastanın 5'inde (%33.3) ve T4 tümörü olan 5 hastanın 3'ünde (%60.0) CEA değerleri yüksekti. Hastaların T evresi grupları ile CEA yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,258). Ancak, hastalarda tümör büyüklüğü arttıkça CA 15-3 yüksekliği oranları artmakta idi.

Toplam 114 hastada, T1 tümörü olan toplam 35 hastanın 2'sinde (%5.7), T2 tümörü olan 58 hastanın 3'ünde (%5.2), T3 tümörü olan 16 hastanın 5'inde (%31.2) CA 15-3 değerleri yüksekti. T4 tümörü olan 5 hastada CA 15-3 yüksekliği saptanmadı. Hastaların T evresi grupları ile CA 15-3 yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0.008). (Şekil 2).

Şekil 2: Tümör büyüklüğüne göre CA15-3 düzeyi yüksek hastaların dağılımı

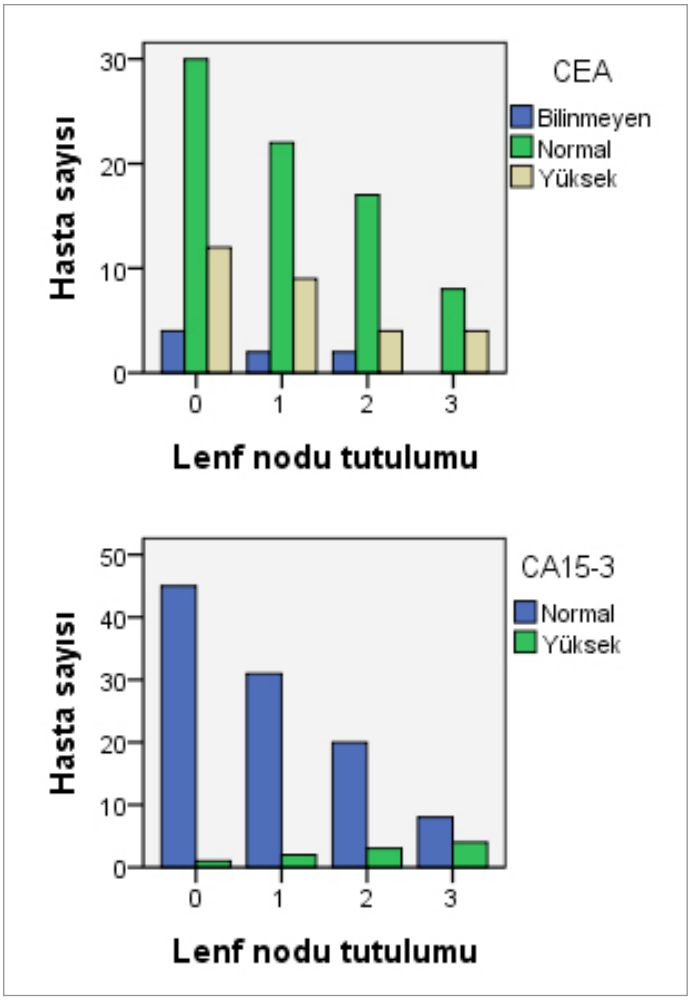


Hastalar lenf nodu tutulumuna (N) göre evrelendiğinde, hastaların 46 (%40.4)'sı N0, 33(%28.9)' ü N1, 23 (%20 .2)'ü N2 ve 12 (%10.5)'si N3 idi.

Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastada, Lenf nodu evrelemesi N0 olan toplam 42 hastanın 12'sinde (%28.6), N1 olan 31 hastanın 9'unda (%29.0), N2 olan 21 hastanın 4'ünde (%19.0) ve N3 olan 12 hastanın 4'ünde (%33.3) CEA değerleri yüksekti. Hastaların lenf nodu evresi ile CEA yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,796).

Toplam 114 hastada, lenf nodu evrelemesi N0 olan toplam 46 hastanın 1'inde (%2.2), N1 olan 33 hastanın 2'sinde (%6.1), N2 olan 23 hastanın 3'ünde (%13.0) ve N3 olan 12 hastanın 4'ünde (%33.3) CA 15-3 değerleri yüksekti. Hastaların lenf nodu evresi ile CA15-3 yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,006). (Şekil 3).

Şekil 3: Nodal evre ve tümör markır yüksekliklerine göre hasta dağılımları.

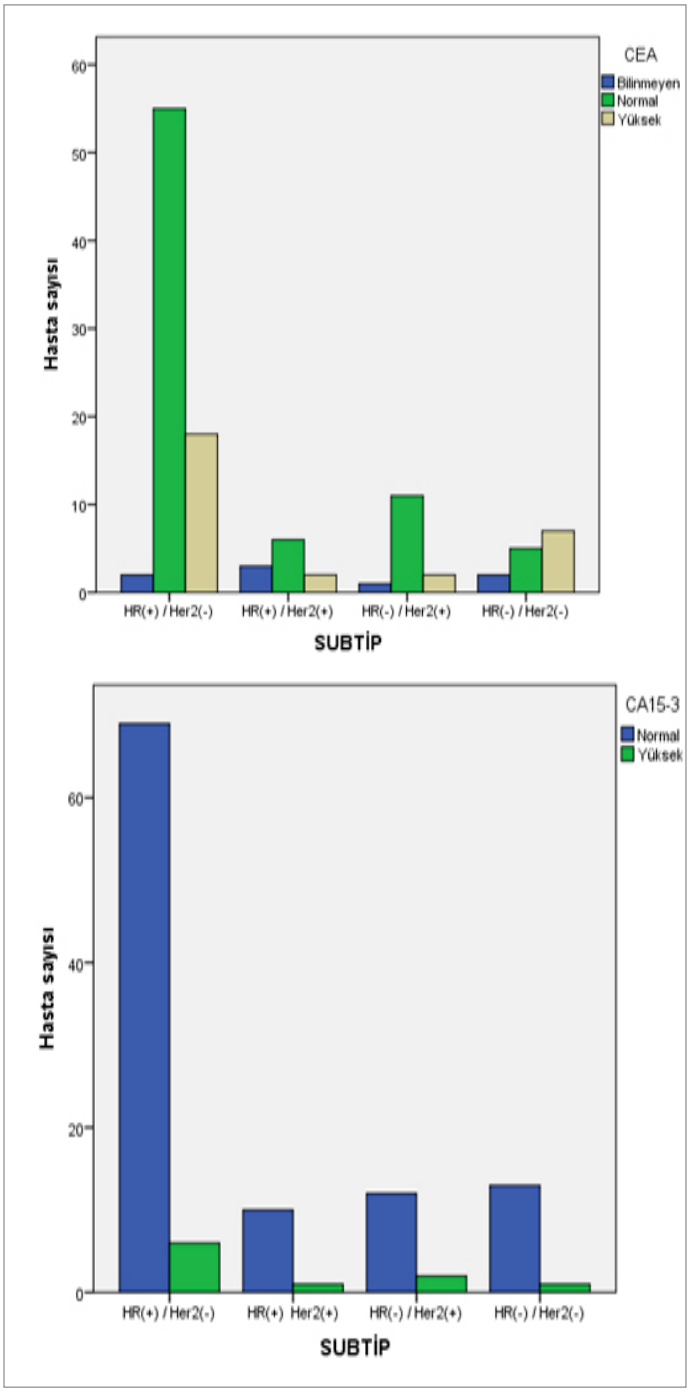


Histolojik grad, 114 hastanın 98'inde (%86.0) bilinmekteydi. 98 olgunun, 10'u (%8.8) grad 1, 54'ü (%47.4) grad 2 ve 34'ü (%29.8) grad 3 olarak tespit edildi. *

ER, 85 (%74.6) hastada pozitif, 29 (%25.4) hastada negatifti.

Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastada, ER pozitif olan 80 hastanın 25'inde (%29.4) CEA yüksekliği saptanırken, ER negatif olan 26 hastanın10'unde(%38.5) CEA yüksekliği mevcuttu. Toplam 114 hastada ise, ER pozitif olan 85 hastanın 7'sinde (%8.2) CA 15-3 yüksekliği tespit edilirken, ER negatif olan 29 hastanın 3'ünde(%10.3) CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. ER pozitif ve negatif gruplar

Şekil 4: Histolojik subtip ve tümör marker yüksekliklerine yüksekliklerine göre hasta dağılımları



arasında CEA ve CA 15 3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,144,p:0,729)

Hastalarımızda median takip süresi 45 ay olup, toplam 114 hastanın 10'unda (% 8.8) rekürrens izlendi. Rekürrens izlenen 10 hastanın 3'inde (%30) preoperatif CEA yüksekliği, ve 3'ünde(%30) pre operatif CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. Tanı esnasında normal CA 15-3 düzeyine sahip 7 hastanın 2'sinde (%28.6) rekürrens anında CA 15-3 yükselmesi gözlendi. Tanı esnasında normal CEA düzeyine

sahip 7 hastanın 2'sinde (%28.6) rekürrens anında CEA yükselmesi gözlendi.

Tartışma

Meme kanseri, son zamanlarda mortalite oranları düşmekle beraber, Kuzey Amerika ve Avrupa'da halen kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (9). Tarama yöntemlerindeki gelişmelerle beraber, meme kanseri hastaları daha erken evrelerde tanı almaktadır. 1995 ile 2005 tarihleri arasındaki Amerikan verilerine göre, hastaların %60'ı erken evrede, %33'ü lokal ileri evrede, %5'i ise metastatik evrede tanı almaktadır (1). İzmir'den yayınlanan ve 1995-2008 yılları arsında meme kanseri tanısı konmuş 1746 hastaların değerlendirildiği çalışmada, hastaların %14.8'ine evre I, %43.7'ine evre II, %37.2'sine evre III'de tanı konulmuştur (10).

Çalışmamızda hastaların %19.3'ü evre I, %47,4'ü evre II, %33.3'ü evre III olarak evrelendirildi. Gelişmiş ülkelerin verileri ile karşılaştırıldığında, çalışmaya alınan hastalarımıza daha geç evrede tanı konulabilmiş, ancak Türkiye verileri ile de uyumlu bulunmuştur.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün, SEER veri tabanı taranarak yapılan çalışmaya göre, 1992 ile 2001 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı konulan 135.157 hastanın histolojik subtiplerinin yüzdesel dağılımı; İnfiltratif Duktal Karsinom %76, İnvaziv Lobüler Karsinom %8, Duktal/Lobüler Karsinom %7, Musinöz (kolloid) Karsinom %2.4, Tübüler Karsinom %1.5, Medüller Karsinom %1.2, Papiller Karsinom %1 şeklindedir (11).

Agrawal ve ark.'nın 428 hasta ile yapmış oldukları preoperatif tümör belirteci düzeyleri ile histolojik tip arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada invaziv duktal karsinom, invaziv lobuler karsinom ve diğer tipler ile preoperatif CEA ve CA 15-3 yüksekliği arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (12).

Çalışmamızda hastalarımızın histolojik alt tip olarak yüzdesel dağılımı; invaziv duktal karsinom olguların% 86.8, invaziv lobüler karsinoma %3.5 ve diğer alt tipler %9.6 şeklinde tespit edildi. Çalışmamızda histolojik alt tipler ile preoperatif tümör belirteçleri yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$). Sonuçlar literatürle uyumludur.

Meme kanserinde bir çok tümör belirteci mevcut olsa da en yaygın kullanılanı CA 15-3 ve CEA'dır (13). Sensitivite ve spesifitelerinin düşük olmasına rağmen, preoperatif tümör belirteçleri prognostik ve prediktif değer taşımaktadır (4,14).

ASCO expert panelinin hasta izleminde CA 15-3 kullanılan 12 çalışmayı inceleyerek sunduğu derlemede, evre I hastaların yaklaşık %10'unda, evre II hastaların %19'unda, evre III hastaların %38'inde ve evre IV hastaların %75'inde CA 15-3 değerleri yükselmiş olarak saptanmıştı (15).

Çalışmamızda Evre I %31,8'inde, Evre II hastaların %22.9' unda ve Evre II hastaların %30.6'sında CEA düzeyleri yüksek saptandı. Evre I hastalarda CA15-3 yüksekliği saptanmazken, Evre II hastaların %3.7'sinde ve Evre III hastaların %21.1'inde CA 15-3 düzeyleri yüksek saptandı. Hastalık evresi arttıkça, tümör belirteci yüksekliği oranı artmakta olup sonuçlar literatürle uyumludur.

Park ve ark.'nın 740 hasta ile yaptığı ve preoperatif CEA ve CA 15-3'ün prediktif rolünün araştırıldığı çalışmada, CA 15-3 yüksekliği %12.4, CEA yüksekliği %10.7 olarak saptanmıştır. Çalışmada, hem preoperatif CEA, hem de preoperatif CA 15-3 düzeyi ile aksiller lenf nodu tutulumu, hastalık evresi ve tümör büyüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanırken, Her2 durumu, ER statusu, yaş, histolojik grad arasında anlamı ilişki saptanmamıştır (16).

Lee ve ark.'ın 1681 hasta ile yaptığı ve preoperatif tümör belirteçlerinin meme kanserindeki prognostif öneminin belirlendiği çalışmada, CA 15-3 yüksekliği %10.5, CEA yüksekliği %7.8 olarak saptanmıştır. Çalışmada, yüksek saptanan preoperatif CEA ve CA 15-3 düzeyleri ile, aksiller nodal tutulum, tümör boyutu ve hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptanırken, yaş, grad, ER, Her2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (17).

Aksu ve ark.'ın 123 hasta ile yaptıkları, erken evre ve lokal ileri meme kanserinde, preoperatif tümör belirteçleri ile prognostif faktörler arasındaki korelasyonun değerlendirildiği çalışmada, preoperatif CA 15-3 yüksekliği %10.4, CEA yüksekliği % 24 olarak saptanmıştır. Her iki belirteçteki preoperatif yüksek değerleri ile evre, aksiller nodal tutulum ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanırken, lenfovasküler invazyon, Her2, grad, ER arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (18).

Çalışmamızda, hastaların %8.8'inde CA 15-3 düzeyi yüksek ve %27.4'ünde CEA düzeyi yüksek saptandı. Çalışmamızda preoperatif CEA düzeyi yüksekliği ile prognostif faktörler arasında anlamı ilişki saptanmadı. Ancak preoperatif CA 15-3 yüksekliği ile hastalık evresi, aksiller nodal tutulum ve tümör boyutu arasında istatistiki açıdan anlamı ilişki saptandı ($p<0.05$). Preoperatif CEA düzeyi ile prognostif faktörler arasındaki ilişki, çalışmamızda saptanmamasına rağmen, preoperatif CA 15-3 düzeyi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki literatürle uyumludur.

Yerushalmi ve ark.'ın 810 yeni tanı metastatik meme kanseri hastası ile yaptığı, meme kanseri subtipleri ile tümör markırları arasındaki prognostik ilişkiyi araştırdığı çalışmada, luminal tip meme kanserli hastalarda, tümör belirteçleri (CEA, CA 15-3) non-luminal tiplere oranla anlamlı olarak yüksek saptanmış. Yüksek CEA ve CA 15-3

düzeyleri kötü prognostik faktör olarak belirlenmişti (19). Çalışmamızda hastalar ER, PR ve Her2 parametreleri gözönüne alınarak dört meme subtipine ayrılmıştır. İHK parametreleri ile oluşturulan meme subtip grupları ile preoperatif CEA ve CA 15-3 yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

ASCO expert panelinin hasta izleminde CA 15-3 kullanılan 12 çalışmayı inceleyerek sunduğu derlemede, hastaların %67'sinde rekürrens anında veya öncesi CA 15-3 değerleri yüksek saptanmış. Rekürrens saptanmayan 1320 hastanın %92 'sinde CA 15-3 düzeyleri normal sınırlarda saptanmış (20). Çalışmamızda rekürrens saptanan hastaların rekürrens izlenen hastaların %30'unda preoperatif CEA yüksekliği, ve %30'unda preoperatif CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. Rekürrens anında hastaların %50'sinde CA 15-3 değeri yüksek ve %40'ında CEA düzeyi yüksek saptamış olup, hasta sayısı düşük olmakla birlikte sonuçlar literatürle uyumludur.

Sonuç olarak, meme kanserinde güncel kullanılan prognostif faktörlerin (tümör boyutu, gradı, histolojik tip, ER, PR durumu gibi) saptanması için tümör dokusuna yani cerrahi girişim veya biyopsiye ihtiyaç vardır. Kanda ölçülebilen tümör belirteçleri, meme kanserli hastaların prognozunu belirlemede kolaylık sağlar. CEA ve CA 15-3'ün güvenilir prognostik ve prediktif olup olmadığı yapılacak prospektif büyük ölçekli çalışmalarda kesinlik kazanabilir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300.
2. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, ve diğ. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. BMJ. 2010;341:c3620.
3. Diamandis EP. Tumor markers: Past, present, and future. In: Diamandis EP, Fritsche EP H Jr, Lilja H, Chan D, Schwartz M, editors. Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications. Washington DC: AACC Press; 2002. pp. 3–8.
4. Duffy MJ. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. Ann Clin Biochem 1999;36:579–86.
5. Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Mione R, et al. Prognostic role of serum CA 15.3 in 362 node-negative breast cancer. An old player for a new game. Eur J Cancer 2002;38:1181–8.
6. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill ADK, McDermott E, Crown J, et al. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. Clin Chem 2004;50:559–63.
7. Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N, Duffy MJ. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome in breast cancer. Cancer 1998;83:2521–7
8. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, ve diğ. Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(14):2373 -2378
9. Jemal A, Bray F, Center MM, ve diğ. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
10. Gokce T, Akçay C, Karadogan I. A long-term survival pattern for breast cancer treated in a single institution. Indian Journal of Cancer. 2011;48(2):187.
11. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer. 2005;93(9):1046-1052.
12. Agrawal AK, Jelen M, Rudnicki J, Grzebieniak Z, Zyśko D, Kielan W, Słonina J, Marek G. The importance of preoperative elevated serum levels of CEA and CA15-3 in patients with breast cancer in predicting its histological type. Folia Histochem Cytobiol. 2010 Jan 1;48(1):26-9.
13. Duffy MJ. Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful? Clin Biochem 2001; 34: 347-52.
14. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271:1593–7.
15. Molina R, Barak V, D.A. van, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer - European Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol 2005;26:281–93.
16. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, Lee KS.Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):675-81. Epub 2007 Nov 23
17. Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. Ann Oncol. 2012 Dec 9
18. Aksu G,Duman C,Gurbuz Y,Ercin C,Canturk Z,Utkan Z,Dulger M. Correlation between c-erbB2 expression, lymphovasculer invasion and other biological and clinical prognostic factors and preoperative tumor markers in patients with early-stage and locally advenced breast cancer. J Buon 2011 Jan-Mar;16(1):52-7
19. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, Gelmon KA. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. Ann Oncol. 2012 Feb;23(2):338-45.
20. Anonymous. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17,1996 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996;14:2843–77.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. İlhan HACIBEKİROĞLU
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Ana Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE
Gsm: 0505 478 55 76
E-Mail: ilhanhbo@hotmail.com