

■ Araştırma Makalesi

Evre III-B meme kanserli hastalarda CEA ve CA 15-3 düzeylerinin takipteki önemi

The importance of monitoring of CEA and CA 15-3 levels in patients with stagelIII-B breastcancer

Doğan Öztürk^{1*} Süleyman Oral²

¹Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, Türkiye

²Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Meme kanserinin ilk tanıda%10-15'i lokal ileri meme kanseridir. Meme kanserinde tümör belirleyicileri grubunda karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) büyük önem taşır. Biz bu çalışmada evre IIIB meme kanserlerinde tümör belirleyicilerinin hastaların takibinde lokal nüks ve uzak organ metastaz ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Onkoloji Hastanesi'ne 4 yıllık süre içerisinde başvuran evre IIIB meme kanseri olup neoadjuvan kemoterapi sonrası operabl olan 140 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 140 hasta dahil edildi. Başvuru anında; 54'ünde (%38,5) CEA düzeyi normal sınırlarda iken, CA 15-3 düzeyi 72'sinde (%51,4) normal sınırlarda idi. Kemoterapi sonrası ve bu hastaların 60'ında (%69,7) CEA düzeyleri normal, 46'sında (%67,6) CA 15-3 düzeyi normal sınırlarda idi. Kemoterapi sonrası CEA düzeyindeki düşüş oranı ile CA 15-3 düzeyindeki düşüş oranı p'ye göre <0,05 olup anlamlı bulunmuştur.

Hastaların 116'sında (%82,8) CA 15-3 düzeyleri normalleşti. 3 yıllık takip süresinde lokal nüksü olan 48 hastanın 26'sında (%54,1) CEA düzeyi yüksek, 33'ünde (%68,7) CA 15-3 düzeyi yüksek, 37 'sinde (%77) ise CEA veya CA 15-3'ten herhangi birisinde yüksek değer saptandı.

Sonuç: Postoperatif takip döneminde tümör belirleyici düzeylerinde artış oluşan hastalarda 4-6 ay sonrasında lokal nüksün ve/veya uzak organ metastazının ortaya çıkması ihtimalinin anlamlı olarak arttığını bulduk.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, ileri evre, CEA, CA 15-3, lokal nüks, uzak metastaz

Sorumlu Yazar*: Doğan Öztürk, Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

E-posta: drdoganozturk@hotmail.com

Orcid: 0000-0003-1754-9246

Doi: 10.18663/tjcl.1369602

Geliş Tarihi: 02.10.2023 Kabul Tarihi: 10.11.2023

Abstract

Aim: 10-15% of breast cancer is locally advanced breast cancer at the time of initial diagnosis. Intergroup of tumor markers in breast cancer, carcinoembryonic antigen (CEA) and cancer antigen 15-3 (CA 15-3) are of great importance. In this study, we tried to reveal the relationship between tumor markers in stage IIIB breast cancer with local recurrence and distant organ metastasis in the follow-up of patients.

Material and Methods: 140 patients with stage IIIB breast cancer who were admitted to Ankara Oncology Hospital within 4 years and were operable after neoadjuvant chemotherapy were retrospectively analyzed.

Results: 140 patients were included in the study. At the time of application, CEA level was within the normal range in 54 (38.5%), the CA 15-3 level was within the normal range in 72 (51.4%). After chemotherapy and in 60 (69.7%) of these patients, the CEA levels were normal. In 46 (67.6%) of them, CA 15-3 level was within normal limits. The rate of decrease in CEA level and the rate of decrease in CA 15-3 level after chemotherapy was <0.05 , and it was significant. CA 15-3 levels were normalized in 116 (82.8%) of the patients. During the 3-year follow-up period of 48 patients with local recurrence, 26 (54.1%) had high CEA levels, 33 (68.7%) had high CA 15-3 levels, and 37 (77%) had high CEA or CA 15-3.

Conclusion: We found that the probability of occurrence of local recurrence and / or distant organ metastasis increased significantly after 4-6 months in patients whose tumor marker levels were increased in the postoperative follow-up period.

Keywords: Breast cancer, advanced stage, CEA, CA 15-3, local recurrence, distant metastasis

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, ileri evre, CEA, CA 15-3, lokal nüks, uzak metastaz

Giriş

Kadınlarda görülen kanserlerin %31'ini oluşturan meme kanseri en sık görülen kanser türlerindedir (1). Yaşamları boyunca her 100 kadından 8'inde meme kanserine yakalanma ihtimali olduğu ve dünyada her yıl 500.000'e yakın kadının hayatını bu nedenle kaybettiği hesaplanmaktadır (2).

Tanı yöntemlerindeki gelişmelere, kitle taramalarına, toplumun ve hekimlerin meme kanseri konusunda bilgilerinin artmış olmasına rağmen ilk tanı anında tüm meme kanserlerinin %10-15'i lokal ileri meme kanseridir. Evre IIIB meme kanserleri; memede lokal olarak aşırı büyümüş ve gecikmiş tümörleri (T4) veya küçük tümör olmasına rağmen aynı taraftaki mammaria interna lenf bezlerine metastazı (N) içeren heterojen bir kanserdir.

Evre IIIB meme kanserli hastaların büyük bir kesiminin uzak metastaz nedeniyle ölümleri, lokorejyonel tedavi dışında başka seçenekleri aramayı gündeme getirmiştir. Bu amaçla primer kemoterapi uygulamaya konulmuştur. Neoadjuvan kemoterapisinin başlıca amacı tümör yükünün azaltılması, lokal kontrolün sağlanması ve inoperabl olan tümörlerde evre düşümü sağlanarak operabl hale getirilebilmesidir (3).

Kanserde tümör belirleyicilerinin rolü çok önemlidir. Bu değerler tedavi öncesi tümör yükünü, tedaviye yanıtın

takibini, nüks ve metastazı göstermesi açısından önemlidir. Meme kanserinde tümör belirleyicileri grubunda tümöre bağlı antijenler olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3) büyük önem taşır (4).

Tedavi süresince ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde CEA ile CA 15-3 tümör belirleyicilerinin birlikte değerlendirilmeleri daha sağlıklı sonuç vermektedir (5). Bu yüzden meme kanserinde CEA ve CA 15-3 tümör belirleyicilerinin birlikte kullanılması hastaya mali külfet yükleyebilir klinikte tanıya ve tedaviye kolaylık sağlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Ankara Onkoloji Hastanesi 2002-742990 sayısı ile Ocak 1995-Aralık 1998 yılları arasında başvuran evre IIIB meme kanseri olup neoadjuvan kemoterapi sonrası operabl olan 140 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar uygulanan tedavi prosedürü sonrası tümör belirleyicilerinin düzeyleri, lokorejyonel nüks, uzak organ metastazı açısından değerlendirildi.

Hastaların hepsinde doku tanısı İnvaziv duktal karsinom idi. Tanı sonrası tüm hastalarda rutin tümör belirleyicileri Ankara Onkoloji Hastanesi Nükleer Tıp bölümünde; Immulite Automated Analyzer (I.A.A) yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntemde CA 15-3 için BR-MA test ünitesi, CEA için ise CEA test ünitesi kullanıldı. Bu testlerde kabul edilen referans aralıkları;

- CEA (sigara içen kadın): 0-4.9 ng/ml
- CEA (sigara içmeyen): 0-2,5 ng/ml
- CA 15-3: 7,5-53 U/ml şeklindedir.

Uzak organ taramalarında metastaz saptanmayan T4 tümörler evre IIIB olarak kabul edilip 3 kür evre düşümü amacıyla neoadjuvan kemoterapi verildi. Verilen kemoterapi protokolleri antrasiklinli antibiyotik içeren kombine kemoterapi şeklindeydi (FEC veya FAC). FEC ve FAC kemoterapi protokolleri 1 gün süreliydi ve kürler arası zaman 21 gün idi.

FEC: 5- fluorourasil 500mg/m²/gün

Epirubisin 60mgjm²/gün

Siklofosamid 500mg/m²/gün

FAC: 5-flourourasil 500mg/m²/gün

Adriamisin 60mg/m²igün

Siklofosamid

Hastalardaneoadjuvan kemoterapi sonrası Tümör belirleyicilerine bakıldı. Fizik muayene ile evre düşümü tespit edilen 140 hastaya modifiye radikal mastektomi yapıldı. Bu hastalarda preoperatif tümör belirleyicilerine bakıldı.

Operasyon sonrası dönemde hastalara adjuvan olarak 3 kür FEC veya FAC kemoterapisi uygulandı. Postoperatif 3 kür kemoterapi sonrasında meme flepleri, göğüs ve aynı taraf internalmammaria lenf bezlerine 5000-6500cGy, aynı taraf aksilla ve supraklavikuler bölgeye 4500-6500 cGy, 5-6,5 haftalık sürelerde fraksiyone dozlar halinde radyoterapi uygulandı. Postoperatif takip döneminde hastalar 3'er ay ara ile rutin kontrollere çağrıldı. Rutin kontrollerde; fizik muayene ile kan biyokimyasına ve tümör belirleyici düzeylerine bakıldı. Ek olarak 6 ayda bir tüm abdomen ultrasonografisi ve yılda 1 kez de tüm vücut kemik sintigrafileri yapıldı. 2. yıldan itibaren 6 aylık periyotlar şeklinde kontrolleri yapıldı.

İstatistiksel yöntem

Bu çalışmada tüm parametrelerin istatistiksel analizleri SPSS V. 10 paket programı ile yapılmıştır. 140 hastaya ait verilerin dağılımları alınmıştır. Dökümlerde κ^2 ve Fischer'sExact Testi kullanılmıştır.

Bulgular

140 hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 53,4 idi. Çalışmamıza dahil olan 140 hastanın; 64'ü (%45) premenopozal ve 76'si (%55) postmenopozal idi (Tablo-1).

Tablo1. Hastalarda tümör markerlerinin oranları ve kemoterapi sonrasındaki değişimleri

	Hasta sayısı (140)	%
CEA ve CA15-3 NORMAL	38	27,1
CEA normal olanlar	54	38,5
CEA yüksek olanlar	86	61,5
CA 15-3 normal olanlar	72	51,4
CA 15-3 yüksek olanlar	68	48,6
CEA ve CA15-3 yüksek olanlar	62	44,2
3 KÜR KT SONRASI CEA normal olanlar	114	81,4
3 KÜR KT SONRASI CEAYüksek olanlar	26	18,6
3 KÜR KT SONRASI CA 15-3 normal olanlar	118	84,2
3 KÜR KT SONRASI CA 15-3 yüksek olanlar	22	15,8

Çalışmamızda olan 140 hastanın başvuru anında; 54'ünde (%38,5) CEA düzeyi normal sınırlarda iken 86'sında (%61,5) normalden yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda olan 140 hastanın başvuru anında; 38'inde (%27,1) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri normal sınırlarda iken, 62'sinde (%44,2) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. 3 kür FEC veya 3 kür FAC kemoterapisi uygulanıp evre düşümü sağlanarak operasyona uygun hale gelen 140 hastanın preoperatif CEA düzeylerine bakıldığında; 114'ünde (%81,4) normal sınırlarda iken 26'sında (%18,6) normalden yüksek bulunmuştur. 3 kür FEC veya 3 kür FAC kemoterapisi uygulanıp evre düşümü sağlanarak operasyona uygun hale gelen 140 hastanın preoperatif tümör belirleyici düzeylerine bakıldığında; 95'inde (%67,8) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri normal sınırlarda iken, 18'inde (%12,8) hem CEA hem de CA 15-3 düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur.

Hastaların başvuru anındaki tümör belirleyici düzeyleri yüksek olanlarda 3 kür neoadjuvan FEC veya FAC kemoterapisini takiben bakılan preoperatif tümör belirleyici düzeyleri normal] sınırlarda ölçüden hastaların değerlendirilmesi

A* : Başvuru anındaki CEA yüksek olan hasta sayısı 86

B** : Preoperatif CEA normal olan hasta sayısı 60

p değeri*** : Başvuru anı ile preoperatif CEA için p değeri <0,05

C**** : Başvuru anındaki CA 15-3 yüksek olan hasta sayısı 68

D***** : Preoperatif CA 15-3 normal olan hasta sayısı 46

p değeri***** : Başvuru anı ile preoperatif CA 15-3 için p değeri <0,05

140 hastanın 86'sında başvuruda CEA yüksek bulunmuştur. Bu hastalar evre düşümü için kemoterapi aldı ve bu hastaların 60'ında (%42,8) CEA normal olarak bulundu. Aynı şekilde hastaların 68'inde başvuru anındaki CA 15-3 yüksek iken kemoterapi sonrası 46'sında (%32,8) CA 15-3 normal sınırlarda idi.

Kemoterapi sonrası CEA düşüş oranı ile CA 15-3 düşüş oranı p'ye göre <0,05 olup anlamlı bulunmuştur. Bu kısımdaki amacımız kemoterapi sonrası tümör yükünde azalma meydana geldikten sonra bu durumun tümör belirleyicilerine nasıl yansıdığını göstermeye çalışmaktı. Başvuru anında CEA yüksek olup neoadjuvan kemoterapi sonrası CA 15-3 normal olanlardakine oranı kıyaslandığında $p < 0,05$ olup CA 15-3'ün CEA'ya göre daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Hastalara postoperatif dönemde 3 kür daha FEC ve FAC kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Hastalar postoperatif dönemde tedavi sonrasında kontrole çağrıldı ve tümör belirleyicileri çalışıldı (Tablo-2).

Tablo2. Tümör belirleyicilerinin başvuru anı, preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki düzeylerine göre hasta dağılımı

	Başvuru	Preoperatif	Postoperatif	
CEA	Normal	54(%38,5)	114(%81,4)	92(%65,7)
	Yüksek	86(%61,5)	26 (%18,6)	48(%34,3)
CA 15-3	Normal	72(%51,4)	118(%84,2)	116(%82,8)
	Yüksek	68(%48,6)	22(%15,8)	24(%17,2)

140 hastanın başvuru anında tümör belirleyicileri yüksek olanlardan neoadjuvan kemoterapi ile evre düşümü sağlandıktan sonra opere edilip, postoperatif dönemde kemoterapi ve radyoterapi aldıktan sonra tümör belirleyicileri normal sınırlarda olan hastaları incelemeyi uygun gördük. Bu grup hastalar retrospektif olarak incelendi. 3 yıllık takip süremizde bu hastalar; lokal nükslerine, uzak organ metastazlarına ve her iki durumun beraber ortaya çıkmasına göre gruplandırıldı. Daha sonra bu 3 durumun her birinin nüks veya metastaz ortaya çıktıktan 4-6 ay öncesindeki tümör belirleyicileri retrospektif olarak incelendi.

Postoperatif dönemde hastalar 3 yıl boyunca takip edildi. Takip döneminde 48 hastada sadece lokal nüks, 24 hastada uzak organ metastazı ve 18 hastada ise hem lokal nüks hem de uzak organ metastazı eş zamanlı olarak tespit edildi.

Lokal nüks gelişmiş olan hastaların 4-6 ay önceki tümör belirleyicileri incelendi. Lokal nüksü olan 48 hastanın 26'sında (%54,1) CEA yüksek, 33'ünde (%68,7) CA 15-3 yüksek, 17 'sinde (%35,3) ise CEA ve CA 15-3'de yüksek değer saptandı.

Uzak organ metastazı gelişmiş olan hastaların 4-6 ay önceki tümör belirleyicileri incelendi. Uzak organ metastazı olan 24 hastanın 14'ünde (%58,3) CEA düzeyi yüksek, 18'inde (%75) CA 15-3 düzeyi yüksek 8'inde (%33,3) ise CEA ve CA 15-3'de yüksek değer saptandı.

Lokal nüks ve uzak organ metastazı aynı zamanda ortaya çıkan

hastaların 4-6 ay önceki tümör belirleyicileri incelendi. Lokal nüks ve uzak organ metastazı aynı zamanda meydana gelen 18 hastanın 11'inde CEA (%61,1),14'ünde (%77,7) CA 15-3 yüksek, 15'inde (%83,3) ise CEA veya CA 15-3'den herhangi birisinde yüksek değer saptandı.

Hastaların dağılımı Tablo 3'te birarada gösterilmiştir (Tablo-3).

Tablo 3. Hastaların lokal nüks, uzak organ metastaz ve lokal nüks ile uzak organ metastazın bir arada görüldüğü dönemlerdeki tümör belirleyici düzeylerindeki yüksekliğin tümör belirleyici tipine göre hastalardaki dağılımı.

	Lokal nüks (n=48)		Uzak metastaz (n=24)		Lokal nüks ve uzak metastaz (n=18)	
	n	%	n	%	n	%
CEA yüksek olanlar	26	54,1	14	58,3	11	61,1
CA 15-3 yüksek olanlar	33	68,7	18	75	14	77,7

Hastaların lokal nüks ve/veya uzak metastaz geliştiği andan 4-6 ay önce tümör belirleyicilerinin düzeylerinde anlamlı olarak artış olduğu görüldü. Tümör belirleyici tipine göre de anlamlı fark olduğu görüldü. Ayrıca her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde yükseklik olması durumu da anlamlı bulundu. Fakat bunun yanında lokal nüks olan hastaların 4-6 ay öncesindeki tümör belirleyici düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Yani tümör belirleyici düzeylerdeki artış 4-6 ay sonra ortaya çıkacak olan lokal nüks veya uzak organ metastazı hakkında fikir vermektedir ama tümör belirleyici düzeyindeki yüksekliğe bakılarak hangisinin oluşacağı tahmin edilememektedir (Tablo 4).

Tablo 4. CEA düzeyi değişikliklerine göre sağkalım oranları

	n	3 yıllık sağkalım	%
Tanı anında N, post-op N CEA	40	30	75
Tanı anında N, post-op Y CEA	14	9	64,2
Tanı anında Y, post-op N CEA	38	28	73,6
Tanı anında Y, post-op Y CEA	48	30	62,5
CA 15-3 değişikliklerine göre Tam anında N, post-op N CA 15-3	60	43	71,6
CA 15-3 değişikliklerine göre Tanı anında N, post-op Y CA 15-3	12	7	58,3
CA 15-3 değişikliklerine göre Tanı anında Y, post-op N CA15-3	26	17	65,3
CA 15-3 değişikliklerine göre Tanı anında Y, post-op N CA15-3	42	26	61,9

N: Normal, Y: Yüksek

Başvuruda CEA düzeyleri normal olup tedavi sonrasında da normal sınırlarda kalan hastaların 3 yıllık sağkalımı %75

bulunmuştur. Başvuruda CEA düzeyleri normal olup, tedavi sonrası yüksek olanlarda ise 3 yıllık sağkalım oranı %64,2 olarak bulunmuştur. Yine hastalardan başvuruda CEA yüksek olup tedavi sonrası CEA oranları normal sınırlarda olanlarda 3 yıllık survi %73,6 bulunmuştur. Tanı anında CEA yüksek olup tedavi sonrası da yüksek kalanlarda ise 3 yıllık survi oranı % 62,5 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

Başvuruda CA 15-3 normal olup tedavi sonrasında da normal kalan hastaların 3 yıllık sağkalımı %71,6 bulunmuştur. Başvuru anında CA 15-3 normal olup, tedavi sonrası yüksek olanlarda ise 3 yıllık sağkalım oranı %58,3 olarak bulunmuştur. Yine hastalardan başvuruda CA 15-3 yüksek olup tedavi sonrası CA 15-3 oranları normal olanlarda 3 yıllık survi %65,3 bulunmuştur. Tam anında CA 15-3 yüksek olup tedavi sonrası da yüksek kalanlarda ise 3 yıllık survi oram %61,9 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tartışma

Tümör belirleyicileri klinik uygulamada kanser tanısının konmasından ziyade tümör yükünü, tedaviye yanıtın takibini, nüksü ve rezidü dokuyu göstermesi açısından önemlidir(6-7). Çalışmamızda postoperatif dönemde nüks ve uzak organ metastazlarında tümör belirleyicilerinin erken dönemde yükselişlerini gözlemleyerek daha erken tanıda yardımcı parametreler olabileceği konusunu irdeledik.

CEA, CA 15-3, beta-2 mikroglobulin, CRP, doku polipeptid antijen gibi birçok tümör belirleyicisi meme kanserli hastalarda incelenmiştir, fakat hunlardan en çok CEA ve CA 15-3 klinikle kullanım alanı bulmuştur (8-9).

Seçilen hasta grubumuzu evre IIIB meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. Meme kanserinde evre IIIB operabilite-inoperabilite arasında ince bir sınır olan dönem olduğu için bu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası tümör belirleyici düzeylerindeki değişimlere bakarak hastaların tedaviye cevaplarını, tedavi sonrası oluşabilecek nüks ve organ metastazları öncesinde yardımcı olabileceğini düşündük.

Konunun daha iyi anlaşılması için başvuruda tümör belirleyicileri yüksek olan grubu seçtik. Bunlara uygulanan 3 kür kemoterapi sonrası tümör belirleyicileri tekrar gözlemledik. Buradaki amacımız kemoterapinin tümör yükünü azaltıp azaltmadığını ve bu durumun tümör belirleyici düzeyi ile korelasyonunu araştırmaktı. Başvuru anında tümör belirleyici düzeyi yüksek olan hastaların neoadjuvankemoterapi sonrasında CEA %69,7'sinde normal sınırlarda bulunurken,

CA 15-3 ise %67,6'sında normal sınırlarda tespit edilmiştir. Tümör belirleyicilerindeki düşüş kemoterapi etkisiyle tümör yükündeki azalma ile orantılı olmaktadır. Literatürde ise kemoterapi sonrası tümör belirleyicilerdeki düşüş ortalama %63 oranında bulunmuştur (9-10-11).

Literatürde tedavi sonrası tümör belirleyicilerin düşüş meydana gelip takipte tutulan hastaların tümör belirleyicilerinde olan ikinci bir yükseliş hastalığın nüks ettiğini veya çok kısa zaman içerisinde klinik ve radyolojik olarak belirgin olmayan nüksün ortaya çıkacağını gösterdiği belirtilmektedir (10-12). Lokal nüksü olup retrospektif olarak incelenen hastaların %45'inde 4-6 ay öncesine ait CEA artışı görülmüştür(10-12-13). Bizim çalışmamızda ise lokal nüks gelişen hastaların %54,1'de 4-6 ay öncesine ait CEA bakıldığında yüksekliğin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde CA 15-3 bakıldığında ise hastaların %63'ünde yüksek iken (10-11-12), çalışmamızda bu durum hastaların %68,7'sinde görülmüştür. Yine literatürde her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde 4-6 ay öncesinde görülen artış hastaların %72'sinde mevcut iken (8-10-14), çalışmamızda ise bu oran %77 olarak bulunmuştur.

Literatürde uzak organ metastazı olup retrospektif olarak incelenen hastaların %52'sinde 4-6 ay öncesine ait CEA artışı görülmüştür (9-12-15). Bizim çalışmamızda ise uzak organ metastazı gelişen hastaların %58,3'ünde 4-6 ay öncesine ait CEA bakıldığında yüksekliğin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde literatürde CA 15-3 durumuna bakıldığında ise hastaların %69'unda yüksek iken (9-12) bizim çalışmamızda bu durum hastaların %75'inde görülmüştür. Literatürde her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde 4-6 ay öncesinde görülen artış hastaların %77'sinde mevcut iken (5-12), bizim çalışmamızda ise bu oran %83,3 olarak bulunmuştur(21).

Literatürde lokal nüks ve uzak organ metastazı olup retrospektif olarak incelenen hastaların %63'ünde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerinde artış görülmüştür (6-12) Bizim çalışmamızda ise lokal nüks gelişen hastaların %61,1'inde 4-6 ay öncesine ait CEA düzeylerine bakıldığında yüksekliğin olduğu görülmüştür. Aynı şekilde literatürde CA 15-3 durumuna bakıldığında ise hastaların %79'da yüksek iken (6-12-16), bizim çalışmamızda bu durum hastaların %77,7'sinde görülmüştür. Literatürde her iki tümör belirleyicisinden herhangi birinde 4-6 ay öncesinde görülen artış hastaların % 81'inde mevcut iken (10-11), bizim çalışmamızda ise bu oran % 83,3 olarak bulunmuştur. (19-20)

Literatürde lokal nüks veya uzak metastaz olan hastaların CEA ve CA 15-3 düzeylerindeki artışlar birbirleriyle mukayese edildiğinde CA 15-3 düzeyi CEA değerine göre daha anlamlı

bulunmuştur (11-15). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda da CA 15-3'ün CEA'ya oranla artışı daha fazla bulunmuş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca CEA veya CA 15-3'ten herhangi birisindeki artış lokal nüks ve uzak organ metastazlarında bakıldığında, bu tümör belirleyicilerinin tek tek bakılmasına oranla anlamlı bulunmuştur ve bu durum da literatür ile uyumludur (11-17-18).

Sonuç

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biri olmaya devam etmekte ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Tümör belirleyicilerinin keşfinden günümüze çok aşamalar geçilmiş ama hala tam anlamıyla sonuç veren tümör belirleyicileri geliştirilememiştir. Tümör belirleyicileri tanı konulmasından ziyade tedavinin başarısını ve tedavi sonrası olası relapsları hakkında fikir verebilmektedir.

Bu düşünceden yola çıkarak biz de çalışmamızda özellikle operabilite-inoperabilite sınırında hassas bir nokta olan evre IIIB meme kanserli hastalarda tümör belirleyicilerinin önemini ortaya koymaya çalıştık. Evre IIIB meme kanserine yaklaşımda yaklaşım olarak önce 3 kür neoadjuvan kemoterapiyi takiben evre düşümü sağlanan hastalarda modifiye radikal mastektomi prosedürü tarzında operasyon yapıldı. Hastalarımıza postoperatif dönemde 3 kür daha adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verip takibe aldık. Bu evreye sahip hastalarda lokal nüksün ve uzak organ metastazının gelişme ihtimalinin fazla olması nedeniyle sıkı takip gerektiğini göz önünde bulundurup 3'er ay aralıklarla hastaları kontrollerden geçirdik. Her dönemde hastaların yüksek risk grubunda olmaları nedeniyle tümör belirleyici düzeylerine baktık. Yaptığımız çalışmada literatür ile uyumlu olarak postoperatif takip döneminde tümör belirleyici düzeylerinde artış oluşan hastalarda 4-6 ay sonrasında lokal nüksün ve/veya uzak organ metastazının ortaya çıkması ihtimalinin anlamlı olarak arttığını bulduk. Ayrıca tümör belirleyicilerinin düzeyinin seyrine göre sağkalım oranlarını da araştırdık. Araştırma sonucunda tümör belirleyici seyrindeki değişikliklerin sağkalım oranlarında anlamlı bir fark oluşturmadığını bulduk.

Gelecekte tümör belirleyicilerin sensitivite ve spesifitelerinin artması halinde kanser hastalarını daha erken evrelerde yakalayabilecek böylece daha fazla fayda getirebilecek tedavi yaklaşımları olabilecektir. Bu sayede kanserli hastaların tedavisinde daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilebileceğini umut ediyoruz.

Kaynaklar

1. Ahmed M. Kabel, Tumor markers of breast cancer: new prospectives, *J. Oncol. Sci.*2017; 3 (1) 5–11.
2. Ahmed M. Kabel, Fahad H. Baali, Breast cancer: insights into risk factors, pathogenesis, diagnosis and management, *J. Cancer Res. Treat.*2015; 3 (2) 28–33.
3. S.G. Wu, Z.Y. He, J. Zhou, et al, Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer, *Breast.*2014; 23 (1) 88–93.
4. J.X. Hing, C.W. Mok, P.T. Tan, et al., Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance, *Breast .*2020;(52) 95–101.
5. C. Van Poznak, M.R. Somerfield, R.C. Bast, et al., Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline, *J. Clin. Oncol.*2015; 33 (24) 2695–2704.
6. B, Liang MM, Ye XB, Zhao WY. Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015; Jan;3 (1):232-236.
7. B. Geng, M.M. Liang, X.B. Ye, W.Y. Zhao, Association of CA 15-3 and CEA with clinicopathological parameters in patients with metastatic breast cancer, *Mol. Clin. Oncol.*2015; 3 (1) 232–236 .
8. X. Li, D. Dai, B. Chen, H. Tang, X. Xie, W. Wei, Clinicopathological and prognostic significance of cancer antigen 15-3 and carcinoembryonic antigen in breast cancer: a meta-analysis including.2018; 12,993.
9. R. Molina, J.M. Auge, B. Farrus, et al, Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in patients with primary locoregional breast cancer, *Clin. Chem.*2010; 56 (7) 1148–1157.
10. J.S. Lee, S. Park, J.M. Park, J.H. Cho, S.I. Kim, B.W. Park, Elevated levels of serum tumor markers CA 15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers, *Breast Cancer Res. Treat.*2013; 141 (3) 477–484.
11. X. Li, D. Dai, B. Chen, H. Tang, X. Xie, W. Wei, Determination of the prognostic value of preoperative CA15-3 and CEA in predicting the prognosis of young patients with breast cancer, *Oncol. Lett.*2018; 16 (4) 4679–4688.

12. Y. Shao, X. Sun, Y. He, C. Liu, H. Liu, Elevated levels of serum tumor markers CEA and CA15-3 are prognostic parameters for different molecular subtypes of breast cancer PLoS ONE. 2015;10 (7).
13. Jager W, Eibner K, Loner B ,et al. Serial CEA and CA 15-3 measurements during follow-up of breast cancer patients. *Anti-cancerRes.*2000; 20(6D):5179-82.
14. Canizares F, Sola J, Perez M, Preoperative values of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *TumorBiol.* 2001;22:273-81.
15. Lumachi F, Brands AA, Ermani M. et al. Sensitivity of serum tumor markers CEA and CA 15-3 in Breast cancer recurrence and correlation with different prognostic factors. *Anti-cancerRes.* 2000;2014751-5.
16. Soletormos G, Hyltoft Petersen P, Progression criteria for cancer antigen 15.3 and carcinoembryonic antigen in metastatic breast cancer compared by computer simulation of marker data-*ClinChem.*2000; 46:939-49.
17. Cheung KL, Graves CR, Robertson JE. Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *CancerTreatRev.*2000; 26:91-102.
18. J.X. Hing a c, C.W. Mok a c, P.T. Tan b, S.S. Sudhakar a, C.M. Seah a, W.P. Lee a c, S.M. Tan a Clinical utility of tumor marker velocity of cancer antigen 15–3 (CA 15–3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance *The Breast* Volume 52, August 2020; Pages 95-101.
19. Dr. Diya Hasan Diagnostic impact of CEA and CA 15-3 on chemotherapy monitoring of breast cancer patients *J Circ Biomark.* 2022 Jan-Dec; 11: 57–63.
20. S.Y. Bae 1, W. Lim 2, J. Jeong 3 et al ,8276P –The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients *Annals of Oncology* Volume 30, Supplement 5, October 2019, Page v93.
21. M.J. Duffy, S. Shering, F. Sherry, E. McDermott, N O’Higgins, CA 15–3: a Prognostic Marker in Breast Cancer, *Int. J. Biol. Markers.*2000 ;15 (4) 330–333.