



MEME KANSERİNDE CA15-3 VE CEA ÖLÇÜMLERİNİN KLİNİK YARARLILIĞI

Nüket EROĞLU, Gönül KAYA, Can ÇİĞİRGAN

CLİNICAL USE OF SERUM CA15-3 VE CEA DETERMINATION IN BREAST CANCER

Summary: The purpose of this study was to evaluate the clinical usefulness of CA15-3 and CEA in breast cancer. Carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) serum levels have been determined in 50 controls, 50 patients with benign breast diseases, 50 patients with primary breast cancer, 50 patients with metastatic breast cancer by automated electro chemiluminescence immunoassay (ECLIA). There was no statistically difference between the control group and the groups with benign breast diseases and with the primary breast cancer ($p=0.2882$, $p=0.0643$ for CA15-3; $p=0.1187$, $p=0.0528$ for CEA). However patients with metastatic breast cancer had significantly elevated levels of CA15-3 and CEA ($p<0.0001$, $p<0.0001$). This study was performed to determine the correlation of CA15-3 and CEA. There was a strong relationship between CA15-3 and CEA only for metastatic breast cancer ($r=0.910$). CA15-3 is a more sensitive marker for the clinical stage and progression of metastatic breast cancer. Simply CA15-3 values in breast cancer, however, can be used to predict patients with high risk of recurrence and they imply considerable prognostic information.

Anahtar Kelimeler: Breast cancer, CA15-3, CEA.

Özet: Bu çalışmadaki amaç meme kanserinde karbohidrat antijen (CA15-3) ve karsinoembriyonik antijen (CEA)'nin klinik yararlılığını değerlendirmektir. 50 kontrol, 50 benign meme hastalıklı, 50 primer meme kanserli, 50 metastatik meme kanserli hastada CA15-3 ve CEA'nin serum düzeyleri elektrokemiluminesan immunoassay (ECLIA) ile ölçüldü. Kontrol grubu ile, benign meme hastalıklı ve primer meme kanserli gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi (CA15-3 için $p=0.2882$, $p=0.0643$; CEA için $p=0.1187$, $p=0.0528$). Ancak metastatik meme kanserli hastalarda CA15-3 ve CEA önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.0001$, $p<0.0001$). CA15-3 ve CEA arasındaki korelasyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde, sadece metastatik meme kanserli grupta kuvvetli bir ilişki saptandı ($r=0.910$). Çalışmamız CA15-3'ün CEA'e göre daha duyarlı bir belirteç olduğunu; metastaz açısından yüksek risk taşıyan hastaları tespit etmede ve prognozu izlemede tek başına kullanılmasının yeterli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Key Words: Meme kanseri CA15-3, CEA

GİRİŞ

Son yüzyılda özellikle üzerinde durulmasına rağmen, kanser insidansı ve mortalitesinde belirgin artış gözlenmektedir. Kanser ve komplikasyonlarından ölüm kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıraya yerleşmiştir (1).

Kanserle savaşta etiyolojik faktörler, kanser öncesi lezyonlar, kanser prekürsör-lerini bilmenin yanında, önemli bir başka faktör de kanser teşhisinin

erken, doğru ve kolay konabilmesidir. Metastazların erken dönemde belirlenmesi yapılacak tedavinin planlanması ve başarısı açısından aynı derecede önemlidir (2).

Kadınlarda en sık rastlanan kanser türü meme kanseridir. Kadınların yaklaşık %6'sı meme kanserine yakalanmaktadır. Erken dönemde metastaz bulunan hastaların çoğunluğunun asemptomatik olması ve görüntüleme yöntemlerinin bu dönemde yalancı negatif sonuçlar verebilmesi, bazı

biyokimyasal belirleyicilerin bu konudaki önemini gündeme getirmektedir (3, 4).

Son yıllarda biyokimyasal parametrelerin klinik kullanımına ait giderek artan sayıda araştırma dikkat çekmektedir. Bu çalışmada karbohidrat antijen (CA15-3) ve karsinoembriyonik antijen (CEA)'in meme kanserli hastalarda tanı ve metastazların saptanmasında prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği incelendi. Kontrol grubu ile, benign meme hastalığı, primer ve metasatik meme kanseri tanısı konmuş olgularda CA15-3 ve CEA düzeyleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Benign ve malign meme hastalıklarının incelenmesi için, Ankara Numune Hastanesi Cerrahi ve Onkoloji polikliniklerine başvuran ve/veya yatan hastalardan kan örnekleri alındı. Laboratuvarlarımıza başvuran yaşları 20-59 arasında değişen 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak kullanıldı. Kontrol grubunun hepsi kadındı.

Benign meme hastalıklı grup, yaşları 21 – 58 arasında değişen 50 kadın hastadan oluşmakta idi.

Non-metastatik grup için yaşları 24-72 arasında değişen yeni tanı konmuş, radyoterapi ve/veya kemoterapi almamış 50 kadın hasta çalışma grubuna dahil edildi.

Metastaz saptanan meme kanserli (evre IV) 50 kadın hastanın yaşları 26–73 arasında değişmekteydi. Karaciğer metastazları batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografi ile; kemik metastazları kemik sintigrafisi ile, akciğer metastazları bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile saptandı. Karaciğer ve akciğer metastazları ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulandı.

Kanlar antekübital venden vacotainer ile antikoagülsüz santrifüj tüplerine alındı. Kanın koagülasyonu için yeterli süre geçtikten sonra IEC Centra-8R ile 10 dakika 2500 rpm'de santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serumların hemolizsiz olmalarına dikkat edildi. Lipemik ve ikterik serumlar

enzim aktivitesini interfere etmediğinden bu gibi serumlar olduğu gibi çalışıldı. Serum örnekleri -20 derecede gerektiğinde deneylerin tekrarlanması amacıyla ikiye bölünerek cam tüplerde saklandı.

CA15-3 analizi ve CEA analizi, elektrokemilüminesans immünassay yöntemi ve Elecsys CA15-3 ve Elecsys CEA kitleri kullanılarak, Elecsys 2010 systems ile yapıldı.

CA15-3 için 0,72 mg/ml Streptavidin-kaplı mikropartiküller, bağlanma kapasitesi 470 ng biotin/mg, 7 mg/L R1 anti-CA15-3-ab-biotin (biotinle bağlanmış monoklonal anti-CA15-3 antikor kompleksi), 90 mg/L R2 anti CA15-3-ab-ruthenyum (ruthenyumla işaretlenmiş monoklonal anti-CA15-3 antikor kompleksi) ve 100 mmol/L fosfat tampon (pH 7,0) kullanıldı.

CEA için 0,72 mg/ml Streptavidin-kaplı mikropartiküller, 3 mg/L R1 (biotinle bağlanmış monoklonal anti-CEA antikor kompleksi) 4 mg/L R2 (ruthenyumla işaretlenmiş monoklonal anti-CA15-3 antikor kompleksi) ve 100 mmol/L fosfat tampon (Ph 6,0, Ph 7,0) kullanıldı.

Reaksiyonlar sandviç prensibine dayanıyordu ve total reaksiyon süresi 18 dakika idi. Antijenler biyotinlenmiş monoklonal antikor ve ruthenyum ile işaretli monoklonal antikorlarla sandviç kompleksi yapıldı. Streptavidin kaplı mikropartiküllerin ilavesinden sonra oluşan kompleksler biotin ile streptavidinin etkileşimi sayesinde solid faza girdi. Karışım okuma küvetine kondu. Burada mikropartiküller elektrot yüzeyince manyetik olarak yakalandı. Elektroda voltaj uygulanmasıyla uyarılan elektrokemilüminesans emisyonu bir fotomultipler tarafından ölçüldü. İki nokta kalibrasyonu sonucunda oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırılarak sonuçlar elde edildi.

- CA15-3 için: Normal değerler: 0-25 U/ml, Linearite: 1000 U/ml

- CEA için: Normal değerler: 0-4,6 ng/ml, Linearite: 1000 ng/ml

İstatistik çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Bioistatistik bölümünde bağımsız gruplar varyasyon analizi ve korelasyon analizi uygulanarak yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubu, benign meme hastalıklı, non-metastatik ve metastatik meme kanserli gruplarda yaş ortalamaları sırasıyla 41 ± 11 , 39 ± 10 , 44 ± 12 ve 48 ± 12 yıldır. Sadece metastatik meme kanserli gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Benign meme hastalıklı grubun patolojik tanıları şöyle sıralanıyordu : 36 kistik hastalık, 6 fibroadenom, 4 akut mastit, 1 sklerozan adenozis, 1 lipom, 2 galaktosel.

Metastatik meme kanserli hastaların 17'si kemik, 15'i akciğer, 13'ü karaciğer, 1'i karaciğer ve kemik, 1'i karaciğer, akciğer ve kemik, 2'si kemik ve akciğer, 1'i karaciğer ve akciğer metastazı idi.

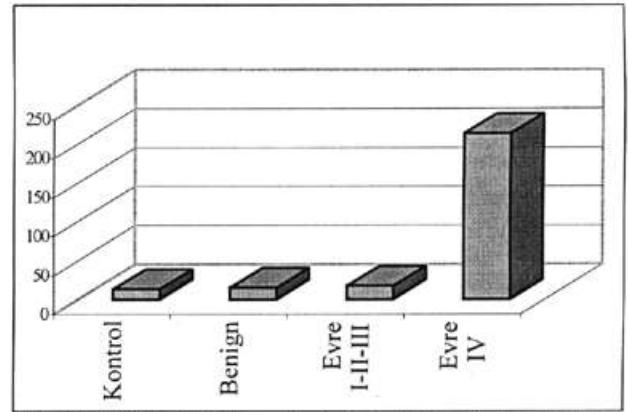
Kontrol grubunun CA15-3 ortalaması 13.33 ± 5.12 U/ml, CEA ortalaması 2.00 ± 1.29 ng/ml idi. CA15-3 için en düşük 4.76 U/ml, en yüksek 28.42 U/ml; CEA için en düşük 0.10 ng/ml, en yüksek 6.01 ng/ml idi.

Benign meme hastalıklı grubun CA15-3 ortalaması 14.84 ± 7.66 U/ml, CEA ortalaması 2.45 ± 1.75 ng/ml idi. CA15-3 için en düşük 5.11 U/ml, en yüksek 36.17 U/ml; CEA için en düşük 0.31 ng/ml, en yüksek 7.09 ng/ml idi.

Non-metastatik grubun CA15-3 ortalaması 17.08 ± 12.41 U/ml, CEA ortalaması 2.80 ± 2.7 ng/ml idi. CA15-3 için en düşük 4.41 U/ml, en yüksek 67.09 U/ml; CEA için en düşük 0.45 ng/ml, en yüksek 13.65 ng/ml idi.

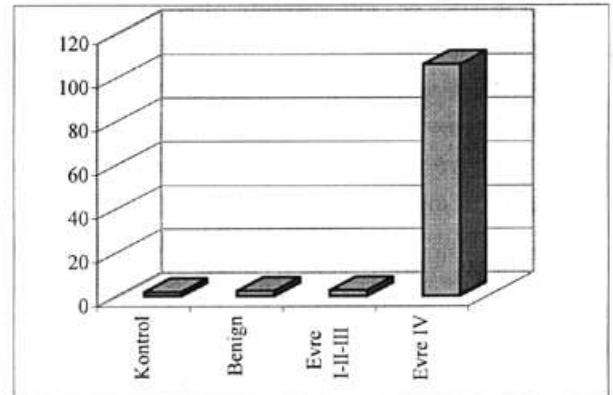
Metastatik grubun CA15-3 ortalaması 212.84 ± 177.92 U/ml, CEA ortalaması 106.05 ± 135.10 ng/ml idi. CA15-3 için en düşük 12.06 U/ml; en yüksek 864.82 U/ml; CEA için en düşük 3.78 ng/ml, en yüksek 519.06 ng/ml idi.

CA15-3 ortalaması, benign meme hastalığı ve primer meme kanserli gruplarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p= 0.2882$, $p= 0.0643$). Metastatik meme kanserli grup ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). Metastatik meme kanserli grupta sensitivite %96 iken, diğer gruplarda belirgin olarak düşük bulundu (%12, %14, %22). (Şekil 1)



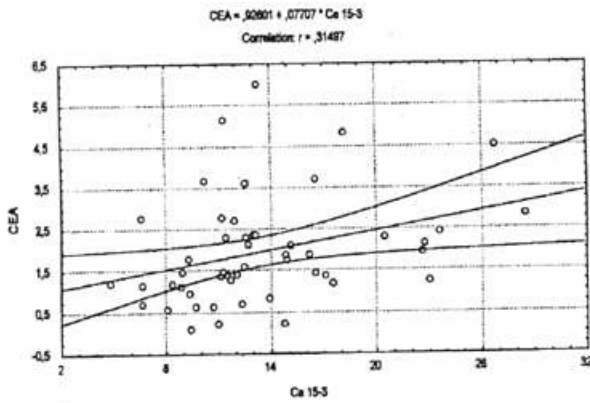
Şekil 1: CA 15-3 Ortalama Değerlerinin Gruplarda Dağılımı

CEA ortalaması, benign meme hastalığı ve primer meme kanserli grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p= 0.1187$, $p=0.0528$). Metastatik meme kanserli grup ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$) Metastatik meme kanserli grup için sensitivite %86 iken, diğer gruplarda belirgin düşüktü (%6, %18, %20). (Şekil 2)

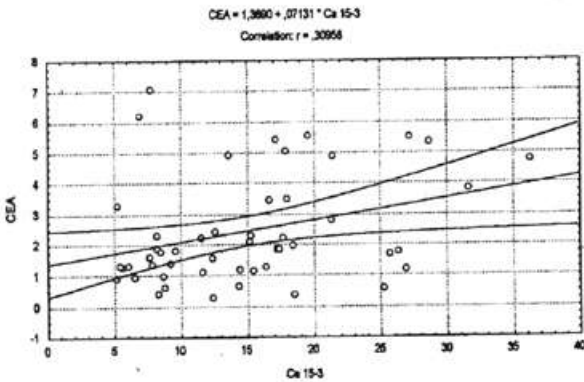


Şekil 2: CEA Ortalama Değerlerinin Gruplarda Dağılımı

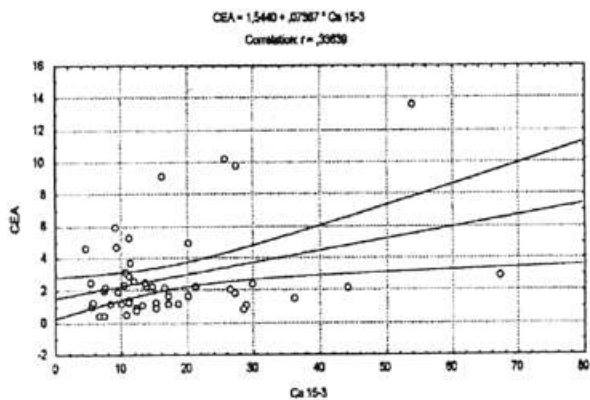
Kontrol grubu, benign meme hastalıklı ve primer meme kanserli gruplarda CA15-3 – CEA arasında bir ilişki saptanmadı ($r=0.314$, $r=0.309$, $r=0.336$). Metastatik meme kanserli grupta CA15-3 – CEA arasında kuvvetli bir ilişki tespit edildi ($r=0.910$). (Şekil 3, 4, 5, 6)



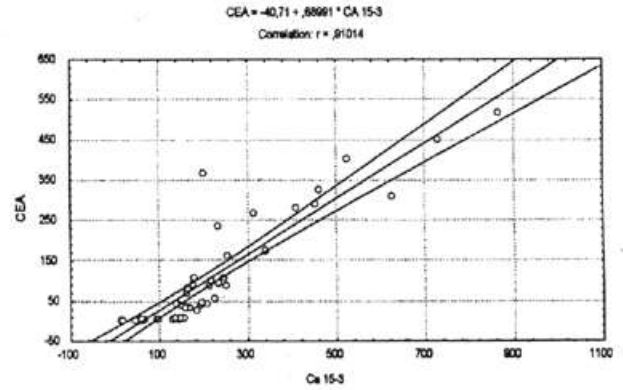
Şekil 3: Kontrol Grubu Ca 15-3 – CEA İlişkisi



Şekil 4: Benign Meme Hast. Ca 15-3 – CEA İlişkisi



Şekil 5: Evre I-II-III Meme Kanseri Ca 15-3-CEA İlişkisi



Şekil 6: Evre IV Meme Kanseri Ca 15-3-CEA İlişkisi

TARTIŞMA

CA15-3 ve CEA meme kanserinde en sık kullanılan tümör belirteçleridir.(2-14) Monoklonal antikor teknolojisinin gelişmesiyle beraber organa ve tümöre özgül tümör belirleyicilerinin kullanılması gündeme gelmiştir (5).

CA15-3, 300-450 kDa ağırlığında heterojen musin-glikoprotein yapısında bir meme kanseri antijenidir. CA15-3'ün normal değerleri 0-25 U/ml'dir. Tek zincirli bir yapıya sahiptir. İki monoklonal antikorla reaksiyon verir. Meme kanserindeki artışı yaştan ve menopozal durumdan etkilenmez. Yarı ömrü 2-3 aydır (5-7).

CEA, 160-300 kD molekül ağırlığında tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. CEA'daki karbohidrat-protein oranı, farklı tümör tiplerinde 5 kata varan değişiklikler göstermektedir; altı farklı antijenik determinantı vardır. Plazma normal seviyeleri 0-3 ng/ml'dir Yarılanma ömrü iki haftadır. CEA, 35'den fazla farklı glikoprotein içeren bir hücre yüzey antijeni ailesidir.CEA, kanser ilişkili moleküllerin ailesini tarif etmekte kullanılan ortak bir terimdir (5-7). Molekül antijenik epitoplarına göre homojen değildir. Farklı antikor reaktanlar ile farklı immunoölçüm teknikleri kullanılarak yapılan CEA ölçümlerinde sıklıkla birbirinden farklı CEA değerleri elde edilir. Çeşitli tümörlerdeki CEA düzeyleri için, heterojeniteden dolayı eşdeğer sonuçlar bulmak çok zordur. Bu nedenle takipteki



kanser hastalarından seri CEA ölçümleri istenirken; farklı laboratuvarlarda farklı sonuçlar alınabileceğinden, tüm analizlerin aynı teknik kullanılarak aynı laboratuvarda yapılması önerilmelidir(8).

Meme kanserinde CA15-3 ve CEA ölçümlerinin metastazların ortaya konması, takip ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanımlarına dair çalışmalar mevcuttur (9-21).

Hayes ve arkadaşları, CA15-3 seviyelerini, metastatik hastaların %73'ünde ve non-metastatik hastaların %29'unda 22 U/ml'den yüksek bulmuşlardır. Hem primer, hem metastatik meme kanserinde, CEA ile karşılaştırıldığında, CA15-3 seviyesindeki yükselmenin daha belirgin olduğu görülmüştür (9).

Tondini ve arkadaşları, metastatik meme kanserinde hastalığın seyri ile CA15-3 ve CEA serum seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamaya çalışmışlardır. CA15-3 seviyesindeki artışın CEA seviyesinden daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir (%96.2, %69.8 ; $p<0.01$). Metastatik grupta CA15-3 seviyesinde CEA'ya oranla önemli yükseklik görülmüştür. (%60.3, %39.6 ; $p=0.02$) (10).

Kerin ve arkadaşları, metastatik meme kanserinde evre ile CA15-3 seviyesinin ilişkisini araştırmışlardır. Benign meme hastalığı olanlar ile evre I ve II arasında CA15-3 seviyesi için fark görülmezken, evre III'de belirgin olarak yükseldiği saptanmıştır. CA15-3 seviyesi metastatik hastalık saptanan olgularda önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p< 0.001$) (11).

Çalışmamızda, benign meme hastalıklı ve non-metastatik gruplarda CA15-3 ve CEA değerleri arasında fark yoktu. Bu nedenle CA15-3 ve CEA'in tanı amacıyla kullanılmaması gerektiğini düşünüyoruz. Metastatik grupta bulduğumuz fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$). Meme kanserli hastalarda tedavinin takibinde prognostik faktör olarak CA15-3 ve CEA kullanılmaktadır. Ancak bunun bağımsız değeri kanıtlanmamıştır.

Pathak ve arkadaşları, benign meme hastalıklı ve meme kanserli gruplarda CEA seviyesini araştırmışlardır. Metastatik meme kanserli hastaların kontrol grubu ve primer meme kanserli grupla karşılaştırıldığında belirgin yüksek CEA seviyesine sahip olduğu görülmüştür (12).

Safi ve arkadaşları, CA15-3 seviyesini benign meme hastalıklarında %9, meme kanserli hastalarda %31 oranında sınır değer üzerinde; benign meme hastalıklarında %0.2, meme kanserinde %13 oranında sınır değer iki katının üzerinde bulmuşlardır. CA15-3 seviyesi ile meme kanseri evresi arasında kuvvetli bir korelasyon gösterilmiştir. CA15-3 seviyesinin evre I'de %0, evre II'de %2, evre III'te %13, evre IV'te %73 oranında 50 U/ml'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir (13).

O'Dwyer ve arkadaşları CA15-3 ve CEA seviyelerini primer ve metastatik meme kanserinde araştırmışlardır. Primer meme kanserlilerde CA15-3 %23, CEA %11; metastatik grupta Ca15.3 %81, CEA %58 oranında sınır değer üzerinde bulunmuştur(14).

Tomlinson ve arkadaşları CA15-3'ün genel bir tümör belirteci olarak kullanımını değerlendirmişlerdir. Metastaz pozitif hastalarla, 30 U/ml üzerindeki CA15-3 seviyeleri arasında yüksek anlamlılıkta korelasyon tespit edilmiştir ($p< 0.0001$). Ca15.3'ün sensitivitesi %70, spesifitesi %96, pozitif tanı değeri %87 bulunmuştur (15).

O'Hanlon ve arkadaşları evre I meme kanserli hastaların izlenmesinde CA15-3'ün seyrini araştırmışlardır. Benign meme hastalıklı grupla karşılaştırıldığında primer meme kanseri ölçümleri daha yüksek bulunmuştur. Metastatik meme kanseri ölçümleri belirgin olarak daha yüksektir(16).

Okamoto ve arkadaşları, meme kanserinde metastaz belirteci olarak CA15-3'ün CEA'ya oranla daha kesin sonuç verdiğini gözlemişlerdir. Metastaz gelişen vakalarda CA15-3 %67; CEA %32 oranında sınır değeri üzerinde bulunmuştur. Metastaz gelişmeyen hastalar değerlendirildiğinde, Ca15.3 için

yanlış pozitiflik oranının %10 iken CEA için %4 olduğu rapor edilmiştir(17).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, primer meme kanserinde CA15-3 ve CEA'nin birlikte değerlendirilmesinin bir anlam taşımadığı görüldü. Metastaz gelişimini tespit etmede CA15-3, CEA'ya oranla daha sensitif bulundu (%96, %86). Buna dayanarak meme kanserinde takipte CA15-3'ün CEA'ya oranla daha kullanışlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle başvuru sırasında CA15-3 yüksek ise diğer tümör belirteçlerinin ölçülmesine gerek olmadığı sonucuna varabiliriz. Takipteki meme kanserli hastalarda CA15-3 tek başına değerlendirildiğinde, yüksek sensitivitesinden dolayı metastaz varlığının kesinlik göstergesi kabul edilebilir. CA15-3'ün kesin bir metastaz belirteci olmasının herhangi bir klinik kazanç sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir.

Duncan ve arkadaşları, primer meme kanserli olguların sadece %7'sinde serum CA15-3 seviyelerini sınır değerinin üzerinde bulmuşlardır. Metastatik hastalığı bulunan grupta CA15-3 seviyesinin geniş bir dağılım göstermesinden dolayı, meme kanserini takipte sensitif bir belirteç olmadığı rapor edilmiştir. Ancak metastaz saptanan grupta CA15-3 seviyeleri için kesme değeri saptanması ve kesme değerinine dayalı sensitiviteden yeterince söz etmemişlerdir(18).

Kesme noktasının saptanması ile ilgili kesin bir yaklaşım mevcut değildir. Aralıklı serum örneklerinde, ölçüme dayalı dinamik kriter, kesme noktalarını saptamada öncülük edebilmektedir. CA15-3'ün kesin metastaz kriteri olarak kabul edilebilecek kesme noktası için, birçok araştırmacı farklı görüşler ortaya koymuştur. CA15-3'ün kesme noktasını Barros ve arkadaşları 36 U/ml, Ciambelotti ve arkadaşları 80 U/ml, Busetto ve arkadaşları 40 U/ml, Vizcarra ve arkadaşları 30 U/ml olarak bulmuşlardır (19, 20, 21, 22).

Lenf nodu pozitifliği veya büyük tümör gibi kötü prognoztik özellikleri olan hastalarda CA15-3 veya

CEA'nın herhangi birinin sınır değerinin iki katını aşması metastaz işareti olarak kabul edilebilir. Bu hastalar saptanır saptanmaz, erken cerrahi tedavinin hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebileceği düşünülerek, yüksek duyarlılığa sahip radyolojik yöntemler kullanılarak araştırılmalıdır (13, 14).

Bu çalışmada CA15-3'in sensitivitesi benign meme hastalıklı, non-metastatik ve metastatik gruplarda %12, %14, %22 olarak bulundu. 50 U/ml'nin üzerindeki CA15-3 değerlerine kontrol grubu ve benign meme hastalıklı grupta rastlanmadı. CA15-3'ün primer meme kanserli grupta %4, metastatik grupta %92 oranında 50 U/ml'yi aştığı saptandı. Bu yüksek sensitiviteye dayanarak 50 U/ml'nin CA15-3 için kesme değeri ve bunu aşan değerlerin metastaz göstergesi olarak kabul edilebileceği düşünülebilir. Eğer CA15-3'ün ilk değeri 50 U/ml'den büyükse, herhangi bir tedavi şeması belirlemeden önce metastatik hastalığın ileri görüntüleme yöntemleri ile araştırılması önerilebilir.

CEA'in sensitivitesi benign meme hastalıklı, non-metastatik ve metastatik gruplarda %6, %18, %20 idi. Sınır değerinin iki katı olan 9.2 ng/ml üzerindeki CEA değerlerine kontrol grubu ve benign meme hastalıklı grupta rastlanmadı. Primer meme kanserli grupta ise %4 oranında saptandı. Metastatik grupta 9.2 ng/ml'nin üzerindeki CEA değerleri %66 oranında idi. CA15-3 ile karşılaştırıldığında CEA'nın daha düşük bir sensitiviteye sahip olduğu görüldü.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bu değerler incelediğimiz literatür ile uyumlu bulundu. CA15-3 geleneksel yöntemlere göre fiat açısından uygunluğu, non-invaziv ve kolay yapılabilmesi, hasta tarafından kolay tolere edilmesi nedeniyle; primer meme kanserli hastaların izleminde, uzak metastaz gelişme olasılığı için bir belirteç olarak kullanılabilir. Yapılan araştırmalarda elde edilenlere daha fazla bilgi eklemek için, CA15-3'ün yüksek spesifitesinden klinikte yararlanmak mümkün olabilir. Örneğin CA15-3 bir kemik taramasının yanına eklenerek pozitif ve negatif sonuçlar doğrulanabilir. Tüm bu



veriler, CA15-3'ün meme kanserinin takibinde CEA'ya oranla daha duyarlı ve klinik yararlılığı yüksek bir biyokimyasal belirteç olduğunu; metastaz açısından yüksek risk taşıyan hastaları tespit etmede ve prognozu izlemede tek başına kullanılmasının yeterli olabileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Statland BE, Winkel P (1987) Neoplasia. Methods In Clinical Chemistry (Derleyen: Pesce AJ, Kaplan LA), s.983-994, Mosby Year Book Company, St Louis Missouri USA.
2. Göksel H (1996) Meme Hastalıkları, Temel Cerrahi (Derleyen: Sayek İ), s.859-895, Güneş Kitabevi, Ankara.
3. Grenall MJ (1996) The Breast. Oxford Textbook of Surgery (Derleyen: Morris PJ, Malt RA), s.787-838, Oxford Medical Publications, NY, USA.
4. Simmons RM, Rubin E, Pisch J (1996) Breast Cancer. Cancer Surgery (Derleyen Harvey JC, Beattie EJ), s.525-561, W. B. Saunders Company, NY USA.
5. Torney, D.C, Davis, T.E, Waalkes, P.T. (1982) Tumor Markers. Principles of cancer Treatment (Derleyen: Carter, S.K, Glatstein, E, Livingston, R.B.), s.170-178, Mc Graw- Hill Book Company, NY USA.
6. Chan, D.W, Sell, S. (1999) Tumor Markers. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (Derleyen: Burtis, C.A, Ashwood, E.R.), s. 722-750, W.B. Saunders Company, Philadelphia USA.
7. Poeschla, E.M, Stall, F.W, Yuspa, S.H, Shield, P.G, Hall E.J, Henderson, B.E. (1997) Etiology of cancer Cancer Principles and Practice Oncology. (Derleyen: De Vita, V.T, Hellman, S, Rosenberg, S.A.), s.153-259, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia USA.
8. Staab, H.J, Ahlemann, L.M, Anderer, F.A. (1985) Optimizing Tumor Markers in Breast Cancer: Monitoring, Prognosis and Therapy Control. Cancer Detect Prev. Sci.8(1-2), 35-45.
9. Hayes, D.F, Zurawski, V.R, Kufa, D.W. (1986) Comparison of Circulating CA15-3 and CEA Levels in Patients with Breast Cancer. J Clin Oncol. Sci.4(10),1542-1550.
10. Tondini, C, Hayes, D.F, Gelman, R. (1988) Comparison of CA15-3 and CEA in Monitoring the Clinical Course of Patients with Metastatic Breast Cancer. Cancer Res. Sci.48(14),4107-4112.
11. Kerin, M.J, Mc Anena, O.J, O'Malley, V.P. (1989) CA15-3: It's Relationship to Clinical Stage and Progression of Metastatic Disease in Breast Cancer. Br Jour Surg. Sci.76(8), 838-839.
12. Pathak, K.A, Khanna, R, Khanna, H.D. (1996) CEA : an Invaluable Marker for Advanced Breast Cancer. J Postgrad Med. Sci.42(13),68-71.
13. Safi, F, Kohler, I, Rottinger, E. (1989) Comparison of CA15-3 and CEA Diagnosis and Monitoring of Breast Cancer. Int J Biol Markers. Sci.4(4),207-214.
14. O'Dwyer, P.J, Duffy, M.J, O'Sullivan, F. (1990) CEA and CA15-3 in Primary and Recurrent Breast Cancer. World J Surgery. Sci.14(5),562-565.
15. Tomlinson, I.P, Whyman, A, Barret, J.A. (1995) Tumor Marker CA15-3: Possible Uses in the Routine Management of Breast Cancer. Eur J Cancer. Sci.31A(6),899-902.
16. O'Hanlon, D.M, Kerin, M.J, Kent, P.J (1995) A Prospective Evaluation of CEA , CA15-3 in Stage I Carcinoma of the Breast. J Am Coll Surg. Sci.180(2),210-212.
17. Okamoto, T, Obara, T, Izvo, M. (1995) Decision Making Using Postoperative CEA and CA15-3 for Detection of Breast Cancer Recurrence. Breast. Sci.2(2),127-131.
18. Duncan, J.L, Price, A, Rogers, K.(1991) The Use of CA15-3 as a Serum Tumor Marker in Breast Carcinoma. Eur J Surg Oncol. Sci.17(1),16-19.
19. Barros, A.F.W, Nazario, A.C, Santos, M.O, Sato, M.K (1994) Experience with CA15-3 as a tumor marker in breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol. Sci.20(2),130-133.
20. Ciambelotti, E, Coda, C, Lanza, E. (1993) Determination of CA15-3 in the Control of Primary and Metastatic Breast Carcinoma. Meinevra Med. Sci.84(3),107-112.
21. Busetto, M, Vianello, L, Franceschi, R, Bolzan, M (1995) CA15-3 Value and Neoplastic Disease Predictivity in the Follow-up for Breast Cancer. Tumor Biol. Sci.16(4),243-253.
22. Vizcarra, E, Liuch, A, Cibrian, R, Jarque, F, Alberola, V, Belloch, V (1994): Value of CA15-3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease free follow up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis. J.Breast cancer Res. Treat. Sci.37(3),209-216.