

Tümör Belirteçleri

Dr. Füsün ERDENEN (1)

ÖZET

Tümör markırları malinitelerin tanı, takip ve tedavi seçimlerinde yararlı olan kimyasal maddelerdir. Ancak klinik pratikte özellikle malinite taraması amacıyla yaygın olarak yanlış kullanımı mevcuttur. Bu yazıda hekimlerin bu testleri daha uygun istemelerine yardımcı olmak amacıyla tümör belirteçleri ile ilgili son görüşler gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Tümör belirteçleri

SUMMARY

Tumour markers are chemicals useful for diagnosis, monitoring and therapy of malignancies. But misuse is common in clinical practice especially for cancer screening. In this article, to help physicians to use these tests appropriately, last literature about tumor markers are reviewed.

Key words: Tumour markers

Tümör belirteçleri potansiyel olarak erken malinitelerin taranmasında, evre belirlemede, tedavi seçimi, prognoz tayini ve hastanın takibinde yararlı olabilen maddelerdir. Bu belirteçler daha iyi bir hastalısız sürvi sağlama, hayat kalitesini arttırarak hastalık maliyetlerinin azalmasına yarar sağlamalıdır (1). Ancak her bir markır açısından beklenen bu yararlar tartışmalı olduğu gibi hekimler genellikle bu testleri hangi hastaya isteneceği konusunda kuşku duymaktadır. Örneğin İngiltere'de bir araştırmada over kanseri belirteçlerinden olan CA 125 istemlerinin %17'si ve meme kanserleri ile ilişkili olan CA 15-3 isteklerinin

% 26'sının erkeklerde yapıldığı gözlenmiştir. Yine en sık yapılan hata bu testlerin varlığı gösterilmemiş kanser vakalarında tarama amacıyla istenmeleridir. Bu şekilde gereksiz istemler hasta kliniği ile uyumsuzluk halinde pek çok ilave tetkikin de yanlış olarak yapılmasına, böylece de maliyet artışına neden olmaktadır (2, 3,4). Bu yazıda tümör markırlarının özellikleri, yararları ve istenme endikasyonları gözden geçirilmiştir.

Malinite varlığında birçok biyolojik faktör üretilir. Bu maddelerden en iyi bilinenler hormon veya enzim niteliğinde ve diğer biyolojik maddelerdir. Aşağıdaki tabloda en iyi bilinen belirteçler sunulmuştur.

Tümör belirteçleri

Her ne kadar tümör belirteçlerinin yüksek düzeyleri malinitelerde görülse de birçok hormonal ve metabolik değişiklik durumunda ve benin hastalıklarda rastlanabilir. Bazen de bir tümör ileri evreye kadar ilişkili olduğu maddeyi üretmeyebilir. Bir madde tek bir tümör tipine spesifik olmayabilir. Yani bu maddeler yeteri kadar duyarlı ve özgün değildirler. Ancak doku tanısı konmuş bir malinitenin izlenmesinde, tedavi seçimi ve sürvi tahmininde yarar sağlarlar (1,2,4). Tedavi edilmiş bir tümör varlığında tedaviden önce saptanan düzeylerde düşme olurken nüks halinde yeniden yükseldiği görülür. Ancak bir tümörün başarılı bir şekilde tedavisi sırasında da hücre lizisine bağlı olarak bu maddelerin seviyelerinde geçici artış görülebilir. Bununla birlikte devamlı şekilde yüksek bulunmaları klinik cevap ile birlikte değerlendirildiğinde tedavinin başarısız olduğunu ifade etmelidir. Halen hiçbir tümör belirtecinin genel popülasyonda tarama amacıyla istenmesi sürvi avantajı yaratmamaktadır (3).

Aşağıda en çok bilinen ve kullanılan bazı belirteçler sunulmuştur.

CEA Karsinoembriyjenik antijen)

Onkofetal bir glikoprotein olup normal mukoza hücrelerinden salınır. Özellikle kolon adenokarsinomlarında

<u>Hormonlar</u>		
h- CG	Gestasyonel trofoblastik hst, germ hücre tm	Gebelik
Kalsitonin	Medüller troid kanseri	
Katekolaminler	Feokromositoma	
<u>Onkofetal antijenler</u>		
AFP	Hepatosellüler karsinom, germ hücreli tm	Hepatit, siroz
CEA	Kolon kanseri, pankreas, akciğer, meme, over ca	Pankreatit, hepatit, inflamatuvar barsak hst, sigara
<u>Enzimler</u>		
PSA	Prostat kanseri	Prostatit, prostat hipertrofisi
Nöron spesifik enolaz	Küçük hücreli akciğer ca, nöroblastom	
LDH	Lenfoma, Ewing sarkomu	Hepatit, hemolitik anemi...
<u>Tümörle ilişkili proteinler</u>		
Prostat spesifik antijen	Prostat ca	Prostatit, prostat hipertrofisi
Monoklonal immunglobulinler	Multipl miyelom	İnfeksiyon, MGUS
CA-125	Over kanseri, lenfoma	Menstrasyon, gebelik, peritonit
CA19-9	Kolon, pankreas, meme ca	Pankreatit, ülseratif kolit
CD30	Hodkin hst, anaplastik büyük hücreli lenfoma	
CD 25	Tüylü hücreli lösemi, erişkin T hücreli lösemi/lenfoma	

ise aşırı miktarda salınmaktadır. Diğer malinitelerde de artabilir. Ayrıca sigara içilmesi, peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, pankreatit, hipotroidizm, bilier obstrüksiyon ve sirozlarda da yüksek değerler bulunabilir. Ancak 10 ng/ ml üzeri malinite düşündürmelidir. Tümörün yayılması ile saptanabilme olasılığı artar. Lokal tümörü olan vakaların % 25'inde CEA yüksek iken, lenf nodülü metastazları olanların yarısında; uzak metastazlı vakaların ise % 75'inde düzeyleri yüksek bulunur Ancak kötü diferansiye tümörlerde az eksprese edilir. Başarılı bir cerrahi girişimden 4-6 hafta sonra normal düzeye iner (3).

Kolorektal malinitelerin takibi için en uygun noninvaziv test olarak kabul edilmektedir. Seri ölçümlerle hastalığın izlenmesi açısından % 80 duyarlılık ve % 70 özgünlüğe sahiptir. Lokal metastazlardan çok karaciğer metastazlarının saptanması açısından daha yararlıdır.

Daha önceden tanısı konmuş kolorektal kanserlerinde yalnız CEA'nın eklenmesi ile yapılan bir izlem dahi takipsiz vakalara göre % 9 daha oranında fazla bir 5 yıllık iyi sürvi sağlamış, yalnız semptomlarla izleme yetersiz bulunmuştur. Bilgisayarlı tomografiyle birlikte sık CEA takibi lokal nükslerin saptanmasında özellikle karaciğer metastazların saptanmasında yararlıdır. Hastalar en az iki yıl bu testle izlenmelidir (1).

AFP, hCG (alfafötöproteïn, human koryonik gonadotropin)

AFP fetüs serumundaki ana protein olup doğumdan sonra ölçülemez seviyelere iner. AFP yüksekliği ile giden maliniteler hepatosellüler karsinom ve germ hücreli tümörlerdir. Diğer gastrointestinal sistem kanserlerinde de artmış düzeyler görülürse de 1000 ng/ml'yi aşmaz. Siroz ve hepatitli vakalarda 500 ng/ml'yi aşmayacak şekilde artabilir. Gebelikte özellikle spinal kord defekti ve-

ya başka anomaliler varsa AFP yükselebilir. Hepatoselüler kanserli hastaların % 80' inde anormal % 40' unda ise 1000 üniteyi aşan değerler ölçülür. Nonalkolik karaciğer sirozu vakalarında, karaciğerde kitle varlığı ve AFP değerinin 500 ng/ml üzerinde bulunması, hepatoselüler karsinom tanısı için biyopsiye eşdeğer kabul edilmektedir (3).

Metastazlı seminom dışı germ hücreli tümörlü (NSGCT) vakalarda tedavi öncesi değerlerle karşılaştırılan bu maddelerin düzeyleri hem evreleme hem de prognoz açısından değerli olarak kabul edilmektedir. Orşektomiden sonra artan değerler radyolojik ve klinik belirti olmasa da aktif hastalığı; dolayısıyla tedaviye başlanmasını işaret eder. Yalancı pozitif sonuçlar olabileceği daima göz önünde bulundurulmalıdır. NSGCT takibinde fizik muayene, göğüs röntgenogramı ile AFP ve hCG ilk yılda ayda bir, ikinci yılda iki ayda bir ve üçüncü yılda ise üç ayda bir; izleyen yıllarda altı ayda bir istenmelidir. h-CG nin gerek intakt molekülü gerek beta sübüniti tayin edilebilir (1).

İnsan koryonik gonadotropinin beta sübüniti normalde plasenta tarafından üretilir. Beta -hCG yüksekliği, gebelik, germ hücreli tümör ve gestasyonel trofoblastik tümörlerde görülür. Hipogonadizm ve marijuana kullanımında da yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir. NSGCT vakalarının % 85'inde AFP ve β -hCG düzeyleri artar. Ancak erken evre tümörlü vakaların ancak % 20'sinde artmıştır. Bu nedenle tarama amacıyla kullanılması yararlı değildir. Ekstragonadal hastalığı veya metastazları bulunanlarda oldukça yüksek değerlere rastlanır. 10.000 ünite/ml üstündeki AFP ve 50.000 ünite/ml üzerindeki β -hCG değerleri kötü prognoz ve beş yıllık sürvi olasılığının % 50 civarında olduğunu düşündürür. Düşük düzeyli vakalarda ise prognoz iyidir (3).

PSA (prostat spesifik antijen)

PSA prostat epitelyumunda yapılan glikoprotein yapısında bir maddedir. Düzeyleri kanser dışında prostatit, benin prostat hipertrofisi, prostat travması ve ejakülasyon ardından artabilir. Prostatit vakalarında semptomatik düzelmenin ardından sekiz hafta içinde normale iner. Ejakülasyondan sonra ise test için iki gün geçmesi tavsiye edilir. Rektal muayene PSA düzeyini etkilemez. Finasteride alan kişilerde tayin edilen düzey iki ile çarpılmalıdır. PSA düzeyi 4ng/ml üzerinde iken kanser tanısında pozitif prediktif değeri %20-30 iken ; 10 ng/ml üzerinde prediktivite %50'ye çıkar. Ancak kanserli vakaların %20-30'unda normal değerler ölçülebilir. Yılda 0.75 ng/ml üstündeki artışlar kanser açısından anlamlıdır. Yine bağlanmamış PSA totalin %10'undan az oldu-

ğunda prostat kanseri için pozitif prediktif değeri % 55 civarında iken, serbest PSA totalin %25'inden fazla olduğundan prediktivite % 8'e kadar inmektedir (3).

PSA taramasının mantığı, potansiyel olarak fatal olabilen prostat kanserinin bu test ile erken saptanmasının ölümü geciktirebileceğidir. Ucuz ve kolay olan bu testin yapılması ile gerçekten bu amaca ulaşıp ulaşılamayacağı tartışma konusu olmuştur. PSA testinin sensitivitesi % 71, spesifitesi % 75 ve 4 mikroünite/L sınır değer alındığında pozitif prediktif değeri % 37 bulunmuştur. Taramayla saptanmış bir prostat kanseri muhtemelen beş yıldır mevcuttur. Toplum taramalarının gerçekten hastalığın gidişini değiştirip değiştirmediği sorusu cevaplandırılmamıştır. Bunun için büyük çaplı çift kör düzenlenmiş araştırmalara ihtiyaç vardır. 200.000 erkeğin izlendiği bir araştırmada PSA takibi yapılanlarda ve kontrol grupları arasında prostat kanseri mortalitesi açısından % 20 fark saptanmıştır. Halen kabul edilen görüş 10 yıldan fazla yaşam beklentisi bulunan 50 yaş üstü erkeklerde yılda bir rektal tuşe ile birlikte PSA tayininin yapılması yönündedir (1).

20 ng/ml altında PSA değerleri varlığında kemik metastazlarının görülmesi beklenmez. Bu nedenle bu hastalarda kemik sintigrafisi gerekmez. 25 ng/ml altındaki değerlerde metastaz beklenmediği için BT çekilmesi tavsiye edilmemektedir. Kemik sintigrafisinde tutulum ile birlikte 100 ng/ml'yi aşan değerlerde biyopsi yapılmaksızın tedavi başlanabilir. Prostat kanserinin tedavisinden sonra beş yıl, altı ayda bir kez, daha sonraki yıllarda yılda bir kez PSA tayini yapılmalıdır. Radikal prostatektomiden sonra ölçülebilen düzeyler anlamlıdır. Radyasyon tedavisi ile de düzeyler kaybolur. Daha sonra ölçülebilen yüksek düzeyler

relaps düşündürür. Prostat kanseri metastazları ortalama sekiz yıl ve ölüm on üç yıl kadar sonra görüldüğünden hastanın takip ve tedavi kararı hastanın yaş ve komorbiditeleri göz önüne alınarak yapılmalıdır (3).

CA 19-9

Bu madde intrasellüler bir adezyon molekülü olup pankreas ve safra yolları kanserlerinde artmaktadır. Başka malinitelerde de nonspesifik olarak yükselebilir. Pankreas kanseri için spesifite ve sensitivitesi sırasıyla % 90 ve % 80; bilier traktüs için ise % 60-70 sensitivite göstermektedir. Siroz, kolestaz, kolanjit ve pankreatit gibi benin durumlarda da artabilir. Ancak bu koşullarda değer 1000 ünite/ml.'yi aşmaz. Lewis 0 grubu hastalar bu antijeni taşımazlar. Pozitif prediktif değeri %1 den az olduğu için tarama amaçlı kullanılamaz. Ancak 1000 ünitenin üzerindeki değerlerde pozitif prediktivitesi % 97'ye ka-

dar artar ve genellikle metastazlarla birlikte (3).

CA 125

CA 125 fetal gelişim sırasında sölom epitelinden eksprese edilen bir glikoproteindir. Bu epitel vücut kavitelelerini döşer ve overleri sarar. Epitelyal over kanserlerinde düzeyi artarken endometrium, fallop tüpleri, meme, akciğer, özefagus, mide, karaciğer ve pankreas kanseri gibi başka malinitelerde de yükselebilir. Menses, gebelik, over kistleri, pelvik inflamasyon, asit, plevra ve perikard efüzyonu ve endometrioz gibi selim durumlarda da artabilir. Over kanserli hastaların % 75'inde artmıştır. Ancak erken evrelerde bu oran % 50'ye kadar düşer. Bu nedenle tarama amacıyla kullanıma uygun değildir. Herediter over kanseri sendromu olanlar için yıllık ultrasonografi ile birlikte CA 125 ölçülmesi yararlı olabilir. Premenapozal dönemde pelvik kitlelerin benin kaynaklı olma olasılığı yüksekken postmenapozal dönemde kitle varlığında 65 ünite/ml üstündeki değerler % 98 olasılıkla over kanserine delalet eder (3).

İlerlemiş over kanserli hastalarda standart tedavi cerrahi ardından uygulanan kemoterapidir. Kemoterapiye yanıtın takibinde CA 125'in değerli bir test olduğu bilinmektedir. Tümör regresyonu ile azalıp nüks ile yeniden artan bu belirtecin birçok çalışmada klinik gidiş ile % 74-95 arasında uyum gösterdiği gözlenmiştir. CA125 konsantrasyonunun % 50-75 arasında azalması klinik cevap anlamına gelmektedir. Bu klinik cevapluluk oranları over kanseri relapslarında birçok kemoterapötik ajanın faz II araştırmalarında da değerlendirilmektedir. Halen mevcut bilgilere göre CA125 over kanserli hastalarda tedaviye cevabı izlemek için uygun ve ucuz bir yöntemdir. Serum düzeylerinin izlenmesi ile prelinik metastazlar veya lokal reküranslar saptanabilir. Klinik ilerleme ile kandaki düzey yükselmesi arasında 1-15 ay (median 3-4 ay) kuluçka zamanı mevcuttur. Ancak test ile tümörün erken saptanmasının hastanın hayat kalitesine etkisi net değildir. Asemptomatik hastanın düzenli olarak test ile takibi konusunda kesin bir öneri olmamakla birlikte, relaps düşündürülen semptomlar ortaya

çıktığı takdirde testin yeniden yapılması hem reküransın tespiti, hem de yeni yapılacak tedavinin düzenlenmesi açısından yararlı olacaktır (1).

CA 15-3(karbonhidrat antijeni 15-3)

CA 15-3 ve onunla ilişkili BR 27.29 meme kanserli hastaların takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 352 hastanın izlendiği bir araştırmada kanser reküransı ile hastaların % 67'inde CA 15-3 düzeylerinin arttığı göz-

terilmiştir. Yine hastalığın nüks etmediği görülen 1320 kişinin % 92'sinde ise düzeyler normal bulunmuştur. Yalnız küçük vaka gruplarında asemptomatik olup CA 15-3 düzeylerindeki yükselmeler nedeniyle tedavi edilmiş hastaların daha iyi bir gidişi olduğu gösterilmişse de, bu veriler asemptomatik kişilere tedavi verilmesi açısından yeterli kanıt düzeyi sağlamamıştır. Kemoterapi ile vakaların % 66'ında kan düzeylerinin düştüğü, stabil gidişli hastaların % 73'ünde değişmediği ve progresyon ortaya çıkan vakaların % 80'inde ise konsantrasyonların yine arttığı bildirilmiştir. Buna rağmen hastalık izlenmesinden çok klinik olarak saptanması güç olan kemik metastazlarının tespiti için kullanılması tavsiye edilmektedir (1).

CA 27.29

Normal epitel hücrelerinin yüzeyindeki bir glikoproteine (MUCI) karşı gelişen bir monoklonal antikordur. Özellikle meme kanserlerinde saptanırsa da başka malinelere de yüksek değerler bulunabilir. Meme, karaciğer ve böbrek kistleri gibi selim durumlarda da artabilir. Ancak 100 ü/ml üzerindeki değerler malinite düşündürmelidir. Daha iyi duyarlılık ve özgünlüğünden dolayı CA15-3 ün yerini almış olan bu markır erken dönem meme kanserlilerin üçte birinde, ilerlemiş vakaların ise üçte ikisinde artmıştır. Bu nedenle tarama amacıyla kullanılamaz. Prelinik metastazların saptanması yönünden spesifite ve sensitivitesi yüksektir (3).

Östrojen reseptörü (ER)

Meme kanserinin cerrahi tedavisinden sonra kemoterapi veya hormon tedavileri yapılmaktadır. Hormon tedavisi genellikle daha iyi tolere edilen bir tedavi olmakla birlikte östrojen reseptörü bulunan hastalarda cevap alınmaktadır. Tüm meme kanserlerinin % 50- 70'inde ER pozitifdir. Reseptör taşıyan hastaların % 55 kadarı endokrin ablasyon tedavisine cevap verirken ER(-) hastaların ise ancak % 8'i yanıt vermektedir. ER bakımından zengin olan tümörlü vakalarda tamoxifen tedavisi ile daha iyi bir sürvi sağlanmaktadır. Bu nedenle ER tedavi yanıtını tahmin etme açısından önemli bir prediktördür ve meme kanseri tanısı konmuş tüm hastalarda bakılmalıdır.

HER-2(human epidermal growth factor)

(c-erbB-2)

İnvaziv meme kanserlerinin %15-30'unda aşırı salınan bir protoonkojendir. Prognoz belirleme ve tedaviye

yanıtı tahmin etme açısından yararlıdır. Bu maddenin düzeyleri de dokuda tayin edilir. Ancak hücre dışı domeni (ECD) tümör dokusundan dökülen hücrelerden kana karışabilir ve HER-2 ECD 'nin kan düzeyi metastatik meme kanserli hastaların bir kısmında yüksek bulunabilir. Kan düzeyi yüksek olanların kliniği daha kötü ve tedaviye yanıtı daha az olup hastalık reküransını preklinik dönemde saptamaya yararlı olabilir. Halen HER-2 düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi önerilmemektedir.

Ürokinaz plazminojen aktivatör ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (uPA, PAI-1) uPA ve PAI-1 kanser dokularında bulunan metastaz ve invazyondan sorumlu protein yapısındaki maddelerdir. İki maddenin de düzeyi düşük olan meme kanserli vakalarda klinik gidişin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca iki markırın da prognostik değeri tümörün evresi, büyüklüğü, reseptör durumu ve cerrahi tedaviden bağımsız olduğu görülmüştür.

Aksiller nodülü bulunmayan hastalarda uPA ve PAI-1 düzeyi düşük olan vakalarda relaps riskinin daha az olduğu bulunmuştur.

Primeri bilinmeyen kanserler

Yeni tanı konmuş kanserlerin % 3 kadarının primeri bilinmemektedir. Postmortem tanı konan vakalarda primeri bilinmeyen malinitelerden en çok görülenler akciğer, pankreas, kolon, böbrek, prostat ve meme kanserleridir. Bu hastaların kliniği daha kötü olup sürveleri ortalama 11 aydır. Tümör belirteçlerin saptanması bu vakalarda tanı ve tedavi açısından yarar sağlamakla birlikte birçok markır bu amaç için nonspesifik gözükmemektedir. Erkeklerde primeri bilinmeyen kanser saptandığında AFP, hCG, PSA ölçülmelidir. Yaşlı bir erkekte adenokarsinom ile yükselmiş PSA düzeyleri prostat kanseri tanısı koymak için yeterli özgünlüğe sahiptir. Kötü diferansiyasyonlu tümörlerde AFP ve beta hCG yüksekliği ekstrahepatik metastazın delaleti olabilir. Kadınlarda mediastinal tümör varlığında hCG ve AFP; peritoneal yayılma ve inguinal lenf nodülü saptandığında CA 125 mutlaka ölçülmelidir (3). Tümör markırlarının yalnızca pozitif ve negatif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır. Tıbbi araştırmalar genellikle basamak basamak olmayıp paralel olarak yürütüldüğünden primeri bilinmeyen kanser vakalarında hCG, AFP ve PSA(PSA yerine kadında CA125 ve CA 15-3) ölçülmelidir (6).

Malin efüzyonların da yaklaşık %20'sinin primeri saptanamamaktadır. Vakaların %10'unda malin plörezi hastalığının ilk belirtisi olabilir. Bu vakalarda da sitolojik olarak sonuç alınmadığı halde plevra sıvısında markırların ölçülmesi tanıya yarar sağlayabilir (7).

Halen geliştirilmekte olan pek çok yeni belirteç mev-

cuttur. Meme kanseri için mamaglobin, over kanseri için OVX1, mesane kanseri için survivin, prostat kanseri için DD3 gibi (1).

Yukarıda sunulan bilgilerin ışığında tümör markırları bilinçli olarak istendiği takdirde hastanın tanısı, izlenmesi ve tedavinin planlanmasında yol gösterici olacaktır. Kanser tanısı daima doku tanısına dayanmalı, tümör markırları kanser taraması açısından rutin olarak kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004;41:370-77
- 2- McGinley P, Kilpatrick E. Tumour markers: their use and misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem* 2003;40:643-47
- 3- Perkins G, Slater E, Sanders G, Prischard J. Serum tumour markers. *American Family Physician*. 2003;68(6):1075-82
- 4- Tumour marker prescriptions for cancer screening in the Hellenic primary care. *European Journal of Cancer Care* 2007;16:86-89
- 5- Longo DL. Approach to the patient with cancer. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (eds) *Harrison's Principles of internal medicine*. 16th ed. Mc Graw -Hill, New York 2005:437
- 6- Savage P. Tumour markers in cancers of unknown primary: a clinical perspective. (editorial) *Ann Clin Biochem* 2006;43:1-2
- 7- Üstün H, Borazan A, Bilgiçli N, Yılmaz A. Diagnostic value of tumoural markers in pleural effusions. *J Clin Pract*. 2004;58(1):22-25