

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

- Tarama
- Tedavinin İzlenmesi
- Prognozun Belirlenmesi
- Erken Teşhis

Tarama

- Bugüne kadar bulunan tümör belirteçlerinin hiçbiri, genel tarama yapmaya elverişli spesifisite (özgünlük) ve sensitivite (duyarlılık)'ye sahip değildir.
- Çoğu tümör belirteci için, özellikle asemptomatik topluluklarda, tarama yapılması tavsiye edilmemektedir.



- Tümör belirteçlerinde arzu edilen özgünlük ve duyarlılığın olmayışının yanı sıra, genelde kanser prevalansının düşük olması da kanserle ilgili tarama yapılması konusunda caydırıcı etki yapmaktadır.
- Korkulan diğer bir durum da; çoğu tümör belirtecinin nonspesifik oluşu nedeniyle tarama yapılması halinde toplumda gereksiz alarm durumu ya da gerginlik yaratabilme ihtimalidir.



- Her Őeye rağmen, dikkatli seđilmiŐ topluluklarda tümör belirteçlerinin  l lmesi yöntemi ile yürütülmüŐ başarılı kanser taramalarının yapıldığı istisnalar da vardır.

- α -Fetoprotein (AFP): Asya ülkelerindeki primer hepatoma taraması serum AFP ölçümü ile yapılır. Bu, o bölgedeki yüksek karaciğer kanseri insidansı nedeniyle yukarıda belirtilen istisnaya iyi bir örnek teşkil eder. Bunu kesinleştirmek için ilave bilgi ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

- Prostata Spesifik Antijen (PSA) ve Serbest PSA: Doku özgünlüğü nedeniyle PSA, 50 yaşın üzerindeki erkeklerde prostat kanseri taraması için önerilen ilk tümör belirteci olmuştur. Amaç, prostat kanserini henüz organın içerisinde sınırlı iken, erken tedavi edilebilir safhada yakalamaktır.



PSA dolaşımında iki temel formda bulunur: serbest PSA ve PSA- α 1-antikimotripsin (PSA-ACT) kompleksi. Serbest PSA yüzdesini ($\text{serbest PSA} / \text{total PSA} \times 100$) veya serbest PSA'nın PSA-ACT'a oranını ölçmek, benign prostat hipertrofisini prostat kanserinden ayırmada yardımcı olabilir.

- **Duyarlılık Genleri:** Bazı ailesel kanserler, değişik genlerdeki germline mutasyonlar ile birlikte görülür. Bu genlerin en bilinenleri BRCA1 ve BRCA2 gibi meme ve over kanserlerine duyarlılık genleridir.



- Kolonda, ‘adenomatöz polipozis koli (APC) geni’ kalımsal olarak geçebilir ve kansere predispozisyonu gösterir.
- Taşıyıcıların belirlenmesi amacıyla bu ailelerin taranabilmesi için artık BRCA1 ve BRCA2 için tarama testleri vardır.

Tedaviyi İzleme

- Tümör belirteçlerinin iki en kullanışlı uygulamasından birinde kanser hastalarının tedavisinin gidişi izlenir. Tedavi esnasında serum tümör belirteçlerinin ölçülmesi, kullanılmakta olan anti-tümör ilacın etkinliği hakkında bilgi verir ve her bir vaka için en etkili ilacın seçilmesinde rehberlik eder. (Terapötik etkinliğin belirlenmesi)

- **Nüks Aranması:** Tümör belirteçlerinin ikinci en kullanışlı uygulaması, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını takiben tümör belirteçlerini izleyerek nüks olup olmadığının belirlenmesidir. Takip edilmekte olan hastada hangi kanser türünün olduğu bilindiğinden tümör belirtecinin özgünlüğü duyarlılığından daha az önemlidir.

Prognozun Belirlenmesi

- Kanser hastalarında prognozun belirlenmesi tümörün agresifliğinin ortaya konması esasına dayanır. Bu yolla hastanın nasıl tedavi edileceği belirlenir.
- Tümörün ilerlemesi ile tümör belirteçlerinin serum konsantrasyonu arttığından ve genellikle tümör metastaz yaptığında en yüksek konsantrasyonuna ulaştığından, hastalık teşhis edildiğinde ölçülen tümör belirteçlerinin serum değerleri, tümörün agresifliğini yansıtır ve hastanın karşı karşıya kalacağı durumu tahmin etmemizi sağlar.

Erken Teşhis

- Kanda kanserdeki erken mutasyonlara karşılık gelen fenotiplerin tespit edilmesi, tedavi edilebilir evrede kanserin teşhis edilmesini sağlar.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ TIPLERİ

- Enzimler, Serum Proteinleri ve Hormonlar
- Karsinoembriyonik Proteinler
- Monoklonal Tümör Belirteçleri
- Nonspesifik Tümör Belirteçleri
- Hücreye Spesifik Tümör Belirteçleri

Enzimler, Serum Proteinleri ve Hormonlar

- Malign tümörlerin oksijen varlığında genellikle **yüksek** oranda **glükolitik aktivite** gösterdiği ilk defa Warburg tarafından dile getirilmiştir. O zamandan beri belli kanser hastalarının tedavisinde glükolitik enzimler izlenmiştir.
- Bazı enzimler ve izoenzimler bugün hala tümör belirteçleri olarak kullanılmaktadır. (Prostatik Asit Fosfataz, LDH, Sialil Transferaz, Timidin Kinaz, CK-BB, Tip 2 Makro-CK, Plasental-Karaciğer-Kemik ALP)



- Bu serum enzimleri kanser için spesifik olmamakla birlikte genellikle tümör ilerlemesi hakkında bilgi verir ve hastanın klinik durumu ile paralellik gösterir.
- Kanserde enzim seviyesinin yükselmesi ile ilgili olarak birden fazla mekanizmadan söz edilir. Çoğu zaman artış tümör hücrelerinin yüksek çoğalma hızıyla ilgilidir. Ancak belli enzimlerin artışı onkofetal ekspresyonun sonucu olabilir, diğer bazılarında ise artış gen mutasyonu ile alakalı olabilir.

Karsinoembriyonik Proteinler

- Normal şartlar altında bütün proteinlerin ekspresyonu genetik düzenlemeye tabidir. Hücre gelişmesinin belli bir evresinde hücre sel farklılaşmanın başlaması, seçici olarak belli fenotiplerin ekspresyonunu keser (supresyon), sadece bazılarının devam etmesine izin verir.



- Bu iyi düzenlenmiř iřleyiř, normal hücre tümör hücresine dnřtgnde (tümörün evresine göre deęiřmek üzere) deęiřen derecelerde kaybedilir. Diğer bir deyiřle **normal gelişme durumunda** belirli evrede **ekspresyonu durdurulacak** olan **bazı proteinlerin**, tümör hücrelerinde **ekspresyonu durdurulmaz**.



- Hem fetal gelişme hem de karsinogeneziste benzer miktarlarda onko-gelişimsel gen ürünlerinin tespit edilmesi, gelişmede ve karsinogeneziste genlerle alakalı ortak basit bir işlemin olduğunu düşündürür.
- Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve AFP gibi karsinoembriyonik proteinlerin **açıkça tarif edilmiş fizyolojik bir fonksiyonları yoktur.**
- Bu moleküller kanda nanogram ve pikogram seviyelerinde bulunurlar.



- Karsinoembriyonik proteinlerin özgünlük ve duyarlılıkları %100 değildir. Ancak tümör belirteci olarak kullanıldıklarında enzimler, serum proteinleri ve hormonlara göre bu özellikler çok daha yüksektir.
- Serum konsantrasyonları sadece tümör aktivitesi ile korelasyon göstermekle kalmaz aynı zamanda prognozun belirlenmesinde de işe yarar.

Monoklonal Tümör Belirteçleri

- Tümör belirtecinin üzerinde yer alan bazı antijenler (epitope) monoklonal antikolar tarafından tanınırlar. Bunlar değişik karsinomalı hastaların tedavisi için CEA'nın yerine kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir.
- Bu monoklonal antikolar meme, over ve pankreas kanserli hastaların tedavisinde CEA'ya göre çok daha büyük özgünlük ve duyarlılığa sahiptirler.



- Değişik tümörlerden kaynaklanan farklı tümör belirteçlerinin aynı antijene (epitope) sahip olabildikleri akılda tutulmalıdır.

Nonspesifik Tumor Belirteçleri

- Belli tumor belirteçleri çoğu kanserde nonspesifik olarak tespit edilebilir. Bunlar rutin olarak kanser hastalarının tedavisinde kullanılan tumor belirteçlerinin çoğundan çok daha az özgündür. Bunların konsantrasyonları tumor aktivitesindeki değişikliklere duyarlı değildir.
- Bunların çoğu ucuzdur ve ölçümleri kolaydır. Dolayısıyla tedavinin izlenmesi ve nüksün aranması açısından teşhisi konulmuş hastalarda kullanışlıdır.



- Örneğin; plazma lipide bağılı sialik asit (LASA-P) basit hızlı ve ucuz bir kolorimetrik yöntemle ölçülebilir. Bunun serum konsantrasyonu, daha yüksek özgünlüğe sahip pek çok tümör belirteci ile paralellik gösterir.

Hücreye Spesifik Tümör Belirteçleri

- Evvelce bahsi geçen tümör belirteçleri epitel hücrelerden köken alan karsinomalarla alakalıdır. Halbuki değişik tümörlerde hem nöroendokrin hem de squamöz hücreler bulunabilir ve malign gelişim gösterebilir.
- Örneğin; skuamöz hücre antijeni (SCCA) skuamöz hücre karsinomunun, kromogranin A ve nöron spesifik enolaz (NSE) nöroendokrin hücre karsinomunun belirteçleridirler.

TEST İSTEMLERİNDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

- Seri Testlerin İstenmesi
- Aynı Kitin Kullanılması
- Tümör Belirtecinin Yarı Ömrü
- Hook Etkisi

Seri Testlerin İstenmesi

- Çoğu tümör belirteci nonspesifik olduğu için tek bir testteki yüksek bulunan sonuçla malign ya da benign hastalık ayrımı yapmak güçtür.

Aynı Kitin Kullanılması

- Farklı laboratuvarlarda farklı kitler kullanılarak elde edilen test sonuçlarındaki uyumsuzluk nedeniyle hastaların yanlış tedavi edilmesi söz konusu olabilir.

Tümör Belirtecinin Yarı Ömrü

- Tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra işlemin ne kadar başarılı olduğunun belirlenmesi için tümör belirteçlerinin serum seviyeleri rutin olarak ölçülür. Bu nedenle yanlış sonuç elde etmemek için cerrahi işlem öncesinde kanda bulunan belirteç konsantrasyonunun sıfırlanması için geçmesi gereken süre bilinmelidir. Yani belirtecin yarı ömrünün bilinmesi gerekir.

Hook Etkisi

- Sandviç tip solid faz immünoassay yönteminin olumsuz bir tarafı 'hook etkisi' denilen durumdur. Hook etkisi; tümör belirtecinin serum konsantrasyonunun belli bir seviyenin üstüne çıkması durumunda yanlış olarak düşük bir değerin ölçülmesi durumudur.
- Bu durum çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Belirteç seviyesinin yüksek olduğu kanserli bir hastada normal sonuç elde edilebilir.



- Örneğin; pankreas karsinomu olan bir hastada CA 19-9 seviyesinin 100.000 U/ml'nin üzerinde olması olağan bir durumdur. Böyle bir hastada hook etkisi nedeniyle seviye düşük olarak bulunabilir.
- Hook etkisinden kaçınmak için, kullanılan kitte hangi konsantrasyonda hook etkisinin başladığı bilinmelidir.



- Tumor belirtecinin iki ayrı dilüsyonda (en az 10 kat fark) ölçümünün yapılması hook etkisinin ortaya çıkmasını önleyecektir.
- 'Yarışmacı bağlanma' formatındaki immünoassaylarda hook etkisi görülmez.

SIKLIKLA KULLANILAN TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

- Tekli Tümör Belirteçleri
 - α -Fetoprotein (AFP)
 - β_2 -Mikroglobulin (β_2 M)
 - Kanser Antijen 125 (CA 125)
 - Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3)
 - Kanser Antijen 19-9 (CA 19-9)
- Karsinoembriyojenik Antijen (CEA)
- Kromogranin A
- Östrojen Reseptör (ER)
- Human Koryonik Gonadotropin (hCG)



- Homovanilik Asit (HVA)
- Plazma Lipide-Bağlı Sialik Asit (LASA-P)
- Nöron-Spesifik Enolaz (NSE)
- Progesteron Reseptörü (PgR)
- Prostata-Spesifik Antijen (PSA)
- Skuamöz Hücreli Karsinoma Antijeni (SCCA)
- Vanilil Mandelik Asit (VMA)

α -Fetoprotein (AFP)

- AFP hem temel bir fetal serum proteindir, hem de temel bir karsinoembriyonik proteindir.
- AFP yüksekliđi primer hepatoma, karsinoma hücreli (HCC) ve yumurta kesesinden gelişen germ hücreli tümörü bulunan hastalarda görülür.
- AFP, HCC'nin teşhis ve tedavisinde en kullanışlı serum belirtecidir. Fakat AFP gebelikte ve hepatit ve siroz gibi pek çok benign karaciğer hastalığında yükselir.



- AFP, karaciğer kanseri prevalansı yüksek olduğu için güneydoğu Asya'da tarama maksatlı kullanılır.
- Serum AFP'si için normalin üst sınırı erişkinlerde 15 ng/ml'dir. Yeni doğanlarda ve 8 aydan küçük bebeklerde AFP değerleri çok daha yüksektir.

β_2 -Mikroglobulin (β_2M)

- β_2M düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (11800 D) ve çoğu çekirdekli hücrenin yüzeyinde yer alan insan HLA'sının sabit hafif zinciridir.
- Lenfositlerin ve monositlerin yüzeyleri β_2M 'den kısmen zengindir. β_2M non-spesifik bir tümör belirteçidir, çünkü sadece solid tümörlerde artmaz aynı zamanda lenfoproliferatif hastalıklarda ve romatoid artrit, SLE, Sjogren sendromu ve Crohn hastalığı gibi enflamatuar hastalıklarda da artar.
- Normal serum düzeyi 0,9-2,5 mg/L'dir.

Kanser Antijen 125 (CA 125)

- CA 125 (bir karbonhidrat bakiyenin aynı zamanda antijenik determinantın bir parçası olduğu) bir glikoprotein antijendir.
- Müsinöz olmayan over karsinomlarının % 80'inden fazlasında serum CA 125 seviyesi artmış bulunur.
- CA 125 erken safhada **over tümörlerinin** tespit edilmesinde ve tedavinin izlenmesinde kullanışlı olabilir.
- Serum CA 125 için normalin üst sınırı 35 U/ml'dir.

Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3)

- CA 15-3 değişik adenokarsinomlar (özellikle memeyle ilişkili olanlar) tarafından eksprese edilen, yüksek molekül ağırlıklı (300-450 kD) bir müsin glikoprotein üzerindeki farklı antijenleri temsil eder.
- Metastatik meme kanserli hastaların %70-80'inde artmış serum CA 15-3 (>25 U/ml) seviyeleri gözlenir. Ancak CA 15-3 seviyesi kronik hepatit, siroz, sarkoidoz, tüberküloz ve SLE'de de artabilir.
- CA 15-3 halihazırda **meme kanseri ve metastatik meme kanserinin** tedavisinde ve takibinde kullanılır.
- Metastatik meme kanserinde CEA'ya göre daha duyarlı bir belirteçtir.

Kanser Antijen 19-9 (CA 19-9)

- CA 19-9 antijenini taşıyan molekül, kanser hastalarının serumunda bir müsin olarak, tümör hücrelerinde ise bir gangliozyd olarak bulunur.
- CA 19-9 Lewis kan grubu maddeleriyle ilişkilidir ve yalnızca kan grupları $Le(a^-b^+)$ veya $Le(a^+b^-)$ olan kanser hastalarında pozitif çıkar.
- CA 19-9 deneyiyle yüksek molekül ağırlıklı bir müsinin üzerinde eksprese edilen, karbonhidrat bir antijenik determinant ölçülür.



- CA 19-9 diğer müsin antijenleri gibi organa spesifik değildir ve pankreatik, akciğer, kolorektal ve gastrik karsinomalar gibi değişik adenokarsinomlarda seviyesi artar. CA 19-9'un en yüksek duyarlı olduğu maligniteler **pankreatik ve gastrik kanserlerdir.**

Karsinoembriyojenik Antijen (CEA)

- CEA yaklaşık 200 kD moleküler ağırlığında bir glikoproteindir.
- CEA ilk bulunan karsinoembriyojenik proteindir ve **gastrointestinal kanserler** için bugün hala en yaygın kullanılan tümör belirteçidir.
- CEA seviyesindeki yükseklik (>10 ng/ml) genellikle maligniteye işaret eder.



- Karaciğer hasarı dolaşımdan CEA'nın temizlenmesinde yetersizliğe ve kan seviyesinde artışa neden olabilir.
- Ağır sigara içicilerinde, radyasyon ve kemoterapi tedavisi alan belli hastalarda CEA seviyesinde artış gözlenmiştir.
- Serum CEA'sı için normalin üst sınırı 2,5-5 ng/ml'dir.

Kromogranin A

- Kromogranin A bir katekolamin depo vezikülü olan kromafin granülde bulunan temel bir çözünen proteindir.
- Kromogranin A, **feokromasitomalı** hastalardaki ekzositotik sempatoadrenal aktivitenin kullanışlı bir belirteçidir; ayrıca peptid-üreten tümörü olan hastalarda da yüksektir.
- Endokrin pankreatik tümör, karsinoid tümör ve küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalarda yükseldiği gözlenmiştir.

Östrojen Reseptörü (ER)

- Meme ve uterus dokusunda çekirdekte yer alan bir proteindir.
- **Meme kanserli hastalarda ER ve PR (progesteron reseptörü) ölçümü endokrin tedaviden faydalanacak hastaların tespiti için kullanılır.**
- Primer tümörleri ER ve PR'den zengin olan hastalar, fakir olan hastalara göre tedaviye daha iyi cevap verir.

Human Koryonik Gonadotropin (hCG)

- hCG bir sialoglikoproteindir ve normal plasentadaki trofoblast hücreleri tarafından salgılanır.
- Hem malign hemde malign olmayan trofoblast hücreleri tarafından sentezlenir ve salgılanır.
- **hCG seviyesi trofoblastik tümörlerde, koryokarsinomada ve over ve testisin germ hücreli tümörlerinde artar.**

Homovanilik Asit (HVA)

- İdrarda VMA ve HVA ölçümü feokromositomalı hastaların teşhis ve takibinde kullanışlıdır.
- Çocuklarda nöroblastoma teşhisinde kullanılır.

Plazma Lipide-Bağlı Sialik Asit (LASA-P)

- LASA-P değişik malign hastalıklarda (meme, GIS, akciğer) artmış bulunur.
- Lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı ve melanomada, ayrıca malign olmayan enflamatuvar hastalıklarda da değişiklik gösterir.

Nöron-Spesifik Enolaz (NSE)

- NSE glikoliz yolundaki bir enolaz izoenziminin gama alt ünitesidir ve ağırlıkla nöronlarda ve nöroendokrin hücrelerde bulunur.
- **Glukagonoma ve insülinoma gibi nöroendokrin sistemden köken alan tümörlerde artmış seviyelerde bulunur.**
- Akciğer kanserinde, çocuklarda nöroblastomada da yüksek seviyelerde bulunur.

Progesteron Reseptörü (PgR)

- PgR insanda farklı molekül ağırlıklarında iki farklı protein olarak bulunur.
- **Meme kanserli hastaların endokrin tedaviye verecekleri cevap** açısından ER'ye göre daha duyarlı bir indikatördür.

Prostat-Spesifik Antijen (PSA)

- Serbest PSA prostat bezinin epitel hücreleri tarafından sentezlenen tek zincirli bir glikoproteindir ve seminal plazmadaki temel bir proteindir.
- Serbest PSA serumda değişik proteaz inhibitörleriyle kompleksler yapar. Serumda bulunan temel PSA kompleksi PSA-ACT kompleksidir. PSA ölçümü yapıldığında hem serbest PSA hemde PSA-ACT, total PSA adı altında ölçülür.
- Yüksek doku özgünlüğü olmasına rağmen kansere özgünlüğü yoktur. BPH, prostatit ve enfarktüs durumlarında da seviyesi artar.

Skvamöz Hücreli Karsinoma Antijeni (SCCA)

- SCC antijeni TA-4 antijeninin bir alt fraksiyonudur.
- Baş ve boyun, akciğer, özofagus ve anal kanalın skuamöz hücreli karsinomalarının takibinde kullanışlıdır.
- Metastazda serum konsantrasyonu en yüksektir.

Vanilil Mandelik Asit (VMA)

- VMA ve HVA, katekolaminlerin asidik metabolitleridir. **Nöroblastoma ve feokromasitomalı** hastalarda artmış konsantrasyonlarda idrarla atılırlar. Dolayısıyla bu hastaların teşhisinde ve takibinde tümör belirteci olarak kullanılabilirler.