

Akciğer Kanserlerinde Tümör Belirleyicileri

SERUM TUMOUR MARKERS IN LUNG CANCER

Fusun ERDEM*, Doğanay ALPER"

* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD,

** Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, ANKARA

Tümör belirleyicileri, kanserli hastaların serumunda ya da vücut sıvılarında saptanan enzimler, hormonlar, antijenler ve proteinlerdir. Kanser tanısında kesin bir yöntem olması amacıyla pek çok tümör belirleyicisi tanımlanmış, bir kısmı klinikte oldukça sıklıkla kullanılmaya başlamıştır. Tümör hücrelerinden salınarak dolaşıma katıldıkları gibi, normal hücrelerin kanser hücreleriyle invazyonu sonucu da sentezlenebilirler. Coombes ve arkadaşları tümör belirleyicilerinin erken tanı, prognoz tayini, adjuvan kemoterapi kararı ve tedavi ve relapsların değerlendirilmesinde oldukça önemli olduğunu belirtmişlerdir (1,2). İdeal bir tümör belirleyicisinin serum düzeyi neoplazm varlığında artmalı (duyarlılık), neoplazm yokluğunda artmamalı (özgülük), tümör kitlesi ve metastazların değerlendirilmesinde fikir vermeli, evrelemede değer taşımali ve klinik tablo için uyarıcı olmalı, ayrıca kolay ve ucuz bir yöntemle belirlenmelidir.

Akciğer kanserleri erişkin popülyasyonda en sık görülen kanser türüdür. Bu nedenle, bu hastalığın erken tanısı ve tanı sonrası izlemi önem kazanmaktadır. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi akciğer kanserlerinde de erken tanı amaçlı tümör hücrelerinin ürettiği hormon ya da bu hücrelere karşı gelişen antijenlerin varlığı araştırılmaktadır. İlk kez Pearse tarafından bazı hormonların ektopik olarak akciğer kanser hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir. Günümüzde akciğer kanserlerinin erken tanı ve izlenmesinde çeşitli tümör belirleyicileri kullanılmaktadır. Bu tümör belirleyicileri Tablo Tde gösterilmiştir; fakat bunlardan hiçbirisi tek başına ya da grup olarak akciğer kanserinin erken tanısında tam güvenilir bir yere sahip değildir (3).

CEA onkofetal bir antijen olup, embriyonik ve fetal barsakta bulunur. Kolon mukozası, akciğerler, laktaasyonda meme dokusu gibi non-neoplastik non-fetal dokularda da bulunur, ilk kez 1965'te Gold ve Freedman

tarafından kolon adenokanserinde tanımlanmıştır (4). Kolorektal, pankreas, meme, mide, prostat, mesane, akciğer, över maligniteleri, nöroblastom, osteosarkom gibi malignitelerin yanısıra, sigara içenlerde, tüberküloz ve diğer pulmoner infeksiyonlarda, kronik bronşit ve amfizemde, benign karaciğer patolojilerinde ve ülseratif kolitte CEA yüksekliği saptanmaktadır (5). Non-kolorektal kanserler arasında CEA yüksekliği en sık akciğer kanserinde görülmektedir (%50-77). Yapılan çalışmalarda akciğer kanserlerinde evre ile CEA düzeyi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (6). Başlangıç CEA düzeyinin yaşam süresini belirleyen önemli bir faktör olduğu ve özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde CEA düzeyinin hastalığın kemoterapiye yanıtını ve yayılımını değerlendirmede anlamlı olduğu bildirilmiştir (7).

TPA 1957'de Björklund tarafından tanımlanmıştır. Dört protein subunitinden oluşmaktadır (A1, B1, B2, C). Subunit B1 fetal dokularda ve karaciğer, akciğer, mide, barsak, böbrek ve mekonyumda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bakteriyel ve viral infeksiyonlar, akut hepatit, gebelik ve otoimmün hastalıklar gibi non-malign durumlarda yüksek serum TPA düzeyleri saptanabilmektedir. Meme, akciğer, mide, kolorektal, pankreas, mesane, uterus, prostat kanserlerinde, melanoma ve lenfomada hastaların serum ve idrarlarında yüksek TPA düzeyleri bildirilmiştir. TPA hücre siklusunun S-M fazında sentezlenir ve dolaşıma salgılanır. Bu nedenle TPA düzeyi tümör hücresi bölünme hızının, dolayısı ile hasta süresinin önemli bir belirleyicisidir. Akciğer kanseri tanısında TPA'nın yüksek sensitivitesi ve tanı değeri vardır (sırasıyla %66 ve %82). Yapılan çalışmalarda TPA serum düzeyinin tümör kitlesinin doğrudan göstergesi olduğu gösterilmiştir. En yüksek tanı değeri akciğer adenokanserlerinde bulunmaktadır (8).

SCC-Ag yeni bir tümör belirleyicisidir. Serviks, akciğer ve nazofarinksin yassı hücreli kanserlerinde oldukça değerlidir. Yassı hücreli akciğer kanserinde, sağlıklı kişiler, diğer histolojik tiplerdeki akciğer kanserleri ve benign pulmoner hastalıklara göre yaklaşık dört kat fazla serum düzeyi saptanmıştır. Yassı hücreli akciğer kanserinde, tedavi etkinliğini takipte önemlidir. Akciğer kanser taramalarında yeri yoktur; çünkü benign akciğer

Geliş Tarihi: 05.09.1995

Yazışma Adresi: Fusun ERDEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD,
ANKARA

Tablo 1. Akciğer kanserlerinde tümör belirleyicileri

Tümör ilişkili antijenler
Karsinoembryonik antijen (CEA)
Doku polipeptid antijeni (TPA)
Skvamöz karsinoma antijeni (SCC-ag)
Diğer polipeptid antijenler
Ferritin
Soluble interlökin-2 reseptörleri (sIL-2r)
Kromogranin A
Enzimler
Nöron spesifik enolaz (NSE)
Kreatin fosfokinaz-BB (CPK-SS)
Glukozil transferazlar
Hormonlar
Bombesin/gastrin salgılayıcı peptid (BN[GRP])
Adrenokortikotropin (ACTH)
Antidiüretik hormon (ADH)
IKalsitonin (CT)
Insulin-like growth (aktör (IGF-I ve II)
Diğer
CYFRA 21-1
KP16D3
IA1

hastalıklarında da oldukça yüksek serum düzeyleri saptanabilmektedir. CEA'nın aksine serum düzeyleri sigara içiminden etkilenmemektedir. Tedavi sonrası yüksek serum düzeyleri kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (3).

Ferritin demir depolayan proteindir. Serumda ve diğer vücut sıvılarında eser miktarda olmakla birlikte, retikuloendotelial sistem hücreleri, karaciğer, dalak ve kemik iliğinde fizyolojik olarak oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Lenfoma, akut lösemi, multipl myelom, meme ve testiküler kanserde yüksek ferritin düzeyleri gösterilmiştir. Malignitelerde tümörle ilgili inflamasyona bağlı artmış sentez, malign hücrelerin sekresyonu ya da karaciğer metastazına bağlı hepatosellüler nekroz nedeniyle serum ferritin düzeyleri yüksek olmaktadır. Akciğer kanserinde ferritinin bir tümör belirleyicisi olarak kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda serum düzeyinin hastalığın evrelemesinde ve takibinde oldukça önemli olduğu ileri sürülürken, diğer bir kısım çalışmalarda da prognostik önemi olduğu kabul edilmekle birlikte evreleme ve takip için güvenilir olmadığı bildirilmiştir (3,9).

sIL-2r bir sitokin reseptörüdür, interlökin-2'nin (IL-2) pekçok immünolojik fonksiyonu olmakla birlikte, en önemlisi aktive olmuş T lenfositlerinin proliferasyonunu başlatmaktadır. Son zamanlarda kanser immünoterapisindeki yeri önem kazanmaktadır. IL-2 aktive olmuş T hücrelerinde bulunan özel bir yüzey reseptörüne (IL-2r) bağlanır. Aktive olmuş lenfositler aynı reseptörün çözünebilir formunu (sIL-2r) sentezleyerek dolaşıma katılmasını sağlarlar. sIL-2r serum düzeyleri viral infeksiyonlar, sarkoidoz, Graves hastalığı, organ nakilleri, lenfoprolife-

ratif hastalıklar ve bazı solid tümörlerde artabilmektedir. Akciğer kanserinde tedavi öncesi serum düzeyi hastalığın evresi ve hücre tipi ile ilişkili değildir. Yüksek serum düzeyleri kısa bir yaşam süresinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Özellikle akciğer yassı hücreli kanseri ve adenokanserinde yüksek serum düzeyleri saptanmıştır. Yassı hücreli akciğer kanserinde sIL-2r düzeyinin tümör kitlesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Artmış sIL-2r düzeyleri ile birlikte olan immün sistemin aktivasyonu, hastada savunma mekanizmasına katkıda bulunurken, aynı zamanda birçok büyütme faktörlerinin aracılığı ile tümörün gelişimine de yol açabilmektedir (3,10).

Kromogranin A akciğer kanserli hastaların serumunda gösterilmiştir. Ayrıca tümörden alınan kesitlerin immünohistokimyasal yöntemlerle boyanması ile de pekçok nöroendokrin kökenli tümör dokusunda varlığı saptanmıştır. Küçük hücreli akciğer kanserinde bir tümör belirleyicisi olarak değeri konusunda farklı sonuçlar vardır (3).

Nöron spesifik enolaz (NSE) glikolitik bir enzim olan enolazın nöronal formudur. Yeni bir tümör belirleyicisidir. Nöroendokrin kökenli tümörlerde immüno-reaktif NSE gösterilmiştir (11). Başta küçük hücreli akciğer kanseri ve nöroblastom olmak üzere, feokromasitoma, tiroid medüller kanseri ve pankreas nöroendokrin tümörlerinde yüksek serum düzeyleri gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle boyanma ile küçük hücreli akciğer kanserinde %65-85 oranında pozitiflik saptanırken küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde bu oran %11-38'dir. Yüksek serum düzeyleri kısalmış yaşam süresini gösterir (3).

CPK-BB 1981'de Gazdar ve arkadaşları tarafından doku kültüründe bulunan küçük hücreli kanser ekstrelerinde yüksek konsantrasyonda gösterilmiştir. Hastalığın evresi ve metastaz sayısı ile serum düzeyi doğru orantılıdır. Beyin omurilik sıvısında CPK-BB'nin yüksek düzeyde gösterilmesi meninjal yayılım ve serebral parankime metastaz ile ilgili fikir verebilmektedir (12).

Glikozu transferazlar nükleotid+şeker prekürsörlerinden şekerlerin transferlerini katalizleyen bir grup enzimdir. Pekçok malignitede serum aktiviteleri yüksek olarak gösterilmiştir. Bu gruptan özellikle a-(1-3)-L-fukozil transferaz, akciğer kanserinde benign pulmoner hastalıklara oranla anlamlı olarak yüksek düzeylerde saptanmıştır (13). Serum düzeyi evre ve tümör büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Histolojik tipte ilgili bir ayırım henüz gösterilememiştir.

BOMBESİN/GRP bir deri peptididir. 27 aminoasitten oluşur, gastrointestinal sistem hormonlarının salimini etkiler. Erişkin akciğerinde GRP kapsayan hücreler çok nadir görülmekle birlikte, fetal ve infantil akciğerde daha çok sayıda bulunmaktadır. Normal beyin dokusu, perifer sinirler ve nöroendokrin bronşial hücrelerde bombesin benzeri immünoreaktivite bulunmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanserinde GRP için reseptörler

mevcut olup tümörün yayılımında oldukça etkilidirler. GRP çok kısa yarı ömrü olması nedeni ile, neoplastik dokularda serum düzeyinden bağımsız olarak yüksek konsantrasyonlarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada küçük hücreli akciğer kanserine bağlı meninjal metastazda yüksek plazma düzeyleri saptanmıştır. Kalsitonin ve GRP birlikte santral sinir sistemi metastazlarını %62 oranında göstermektedir. Yüksek GRP düzeyi bulunan hastaların %93'ünde beyin metastazı saptanmıştır (14).

ACTH'nin ilk kez 1928'de küçük hücreli akciğer kanserli ve Cushing sendromlu bir hastada ektopik olarak salgılandığı gösterildi. Çoğu akciğer kanserinde ektopik olarak salgılanan ACTH, literatürde "big" ACTH (pro-opiomelanokortin) olarak geçmektedir ve native ACTH'nin %3-5'i civarında aktiviteye sahiptir. Bu nedenle ektopik ACTH sendromlu akciğer kanserli hastaların çok azında belirgin Cushing sendromu görülür. Pulmoner ven ve arter konsantrasyonları arasındaki farklar "big" ACTH'nin bronkojenik tümörlerden salgılandığını göstermiştir. Hiçbir histolojik tip için spesifik ya da sensitif değildir. Plazma ACTH düzeyi tüm akciğer kanserli hastaların %53-90'ında yüksektir. Klinik veren ektopik ACTH sendromlu hastaların yarısını küçük hücreli akciğer kanseri oluşturur (3).

ADH 1957 yılında Schvartz ve arkadaşları tarafından iki akciğer kanserli hastada uygunsuz ADH salınımına bağlı hiponatreminin gösterilmesi, ADH'nin bir tümör belirleyicisi olarak kullanımına temel oluşturmuştur. Yapılan çalışmalarda akciğer kanserli hücre kültürlerinde ADH'nin in vitro biosentezi gösterilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde %33-47 oranında yüksek serum ADH düzeyleri saptanabilmektedir (15).

Kalsitonin tiroidin parafolliküler C hücrelerinden salgılanır. Malign olmayan pulmoner hastalıkların yanı sıra, akciğer kanserinde %28-64 oranında görülmektedir. Retrograd venöz kateterizasyon ile akciğer kanserli hastaların tümör venöz drenajında yüksek olarak ölçülmüştür (16). Küçük hücreli akciğer kanserinde %28-70 oranında yükselir. Hastalığın yayılımı ile ilgili fikir vermekle birlikte, tedaviye yanıtı değerlendirmede önemi yoktur (3).

IGF I-II (somatomedin) küçük hücreli akciğer kanseri hücre kültürleri için mitojenik olduğundan insan küçük hücreli akciğer kanseri için bir otokrin büyüme faktörü olduğu düşünülmektedir (3).

CYFRA 21-1 sitokeratine spesifik iki monoklonal antikor içeren bir tümör belirleyicidir. Akciğer kanserlerinde histopatolojik tiplendirmeden bağımsız olarak diğer belirleyicilerden daha yüksek duyarlılık oranına (%47) sahip olduğu ileri sürülmektedir. Yassı epitel akciğer kanserinde CYFRA 21-1'in duyarlılığı %60 iken, küçük hücreli akciğer kanserinde %34'tür. Diğer tümör belirleyicileri ile yapılan kombinasyonlarda duyarlılık oranının arttığı gösterilmiştir (17,18).

KP16D3 Suehiro ve arkadaşları tarafından Evre I adenokanserlerde prognostik değeri olduğu gösteril-

mistir. Normal akciğer dokusunda Clara hücreleri ve tip II pnömositler bu belirleyici ile boyanmaktadır. Primer akciğer adenokanserlerinde KP16D3 sitoplazmada granüler reaksiyon oluşturmakta ve hücreler kübik ve kısa prizmatik hal almaktadır. Müsin üretmeyen adenokanserlerde yüksek belirleyiciliğe sahiptir. KP16D3'ün pozitif olduğu Evre I hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %38 iken, negatif olgularda bu oran %76 olarak belirlenmiştir. Clara hücreleri ve tip II pnömositlerden köken alan kanserlerin kötü prognozlu olduğu kabul edilmektedir.

IA 1'in özelliği DNA'ya bağlı çinko içeren 510 aminoasitten oluşan bir DNA kodlamasının m-RNA'daki izdüşümü olmasıdır ve IA-1 m-RNA olarak adlandırılır. Özellikle küçük hücreli kanserlerde sınırlı ya da ekstrapulmoner yayılım gösteren olgularda %71 ile %100 arasında duyarlılık oranı saptanmıştır. Diğer histolojik tiplerde bu oran %13'tür.

KAYNAKLAR

1. Coombes RC, Neville AM. Significance of tumour-index substances in management. In: Stoll BA, ed. Secondary spread in breast cancer. Chicago: William Heinemann Medical Books, 1978.
2. Coombes RC, Powels TJ. Tumor markers in the management of human cancer. In: Deeley TJ, ed. Topical reviews in radiotherapy and oncology. Bristol: Wright PGS, 1982:39.
3. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumour markers in lung cancers: history, biology and clinical applications. Eur Respir J 1994; 7:186-97.
4. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121:439-62.
5. Bates SE, Longo DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Sem Oncol 1987; 14:102-38.
6. Vincent RG, Chu Tümör Belirleyici, Fargen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. Cancer 1975; 36:2069-76.
7. Souller JP, Feld R, Ewans WK et al. Carcinoembryonic antigen: A useful prognostic marker in small cell lung cancer. J Clin Oncol 1985; 12:1461-6.
8. Buccheri GF, Ferrigno D. Prognostic value of tissue polypeptide antigen (TPA) in lung cancer. Chest 1992; 5:1287-92.
9. Gropp C, Havemann K, Lehmann FG. Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. Cancer 1978; 42:2802-8.
10. Buccheri GF, Marino P, Preatoni A, Ferrigno D, Moroni G. Soluble interleukin 2 receptor. An indirect marker of tumor activity? Chest 1991; 99:1433-7.

11. Warton J, Polak JM, Cole GA, Marangos PJ, Pearse AGE. Neuron specific enolase as an immunocytochemical marker for the diffuse neuroendocrine system in human fetal lung. J Histochem Cytochem 1981; 29:1359-64.
12. Pedersen AG, Bach FW, Nissen M, Bach F. Creatine kinase BB and beta 2 microglobulin as markers of CNS metastases in patients with small cell lung cancer. J Clin Oncol 1985; 3:1363-72.
13. Asao T, Yazawa S, Nagamachi Y et al. Serum a (1-3)-L-fucosyltransferase, carcinoembryonic antigen and sialyl Lewis I antigen levels in lung cancer. Cancer 1989; 64:2541-5.
14. Pedersen AG, Becker KL, Bach F et al. Cerebrospinal fluid bombesin and calcitonin in patients with CNS metastases from small cell lung cancer. J Clin Oncol 1986; 4:1620-7.
15. George JM, Capen CC, Phillips S. Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. Patient with the syndrome of inappropriate secretion of ADH. J Clin Invest 1972; 51:141-8.
16. Silva OL, Becker KL, Primack A et al. Ectopic secretion of calcitonin by oat-cell carcinoma. N Engl J Med 1974; 290:1122-4.
17. Ebert W, Leichtweis B, Schapohler B. The new tumor marker (CYFRA 21-1 is superior to SCCAg and CEA in the primary diagnosis of lung cancer. Tumor Diagn Ther 1993; 14:91-99.
18. Niklinski J, Furman M, Chyzevska E, et al. Evaluation of CYFRA 21-1 as a new marker for non-small all lung cancer. Eur J Cancer Prev 1994; 3:227-30.