

Tümör Markırları ve Klinik Kullanım Alanları

TUMOR MARKERS AND CLINICAL APPLICATIONS

M.Orhan AYYILDIZ*, Emine KIZILAY**, Ekrem MÜFTÜOĞLU***

* Y.Doç.Dr.,Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD,

** Dr.,Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD,

*** Prof.Dr.,Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, DİYARBAKIR

Özet

Tümör markırları çok sayıda olup,tümör hacmi ve aktivitesi hakkında değerli bilgiler veren serolojik markırlardır. Tümör markırları tümörün tanısında ve tedavisinin takibinde kullanılırlar. Son zamanlarda yeni tümör markırları bildirilmiştir.

Bu makalede tüm tümör markırları ve kullanım alanları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tümör markırları

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:114-122

Summary

There are a large number of tumor markers present in the blood. These reflect the change of tumor volume and activities. The measurement of serologic tumor markers has become means for the diagnosis of malignant disease and monitoring of their course during treatment. Recently new tumor markers were reported.

In this review all types of tumor markers and clinical applications are presented.

Key Words: Tumor markers

T Klin J Med Sci 1999, 19:114-122

Tümör hücresinde çok sayıda antijenik yapı mevcuttur. Bu antijenler sayesinde vücut, kanserli hücreleri tanımaya çalışır ve immünolojik yanıt geliştirir. Tümör antijenleri; tümöre özgül antijenler ve tümörle ilişkili antijenler olmak üzere ikiye ayrılır. Tümörlerin tanınmasında önemli olan bu moleküllere tümör markırları adı da verilir. Tümör markırlarının çoğu kan ve diğer sıvılar ile tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunur (1). Bu markırların serumdaki seviyesi tümörün volümü ve aktivitesindeki değişiklikleri yansıtır. Serolojik tümör markırlarının tayini bazı neoplastik hastalıkların tanısı ve prognozunda olduğu kadar, tedavisi döneminde hastalığın seyrini takip etmede de önem oluştururlar.

Tüm benign tümörler genelde iyi diferansiyedir. Malign tümörler ise iyi diferansiyeye olandan

andiferansiye olana kadar değişik derecede farklılaşma gösterirler. Malign tümörlerin bazıları fetal dokulara diferansiye olur ve fetal dokularda bulunan maddelere benzer ürünler üretirler (Karsinoembriyonik proteinler gibi). Kanserlerin çoğu monoklonal orijindir. Fakat multipl mutasyonlar tümör dokusunda heterojen hücrelerin oluşmasına yol açar (2).

Tümör hücreleri aşağıdaki özelliklerine göre farklılıklar gösterir. Bunlar; büyüme hızı, hücre yüzey reseptörleri, immünogenetiği, tümör markırlarının ekspresyonu, invazyon ve metastaz kapasitesi ve sitotoksik ilaçlara yanıtıdır (3). Kanser normal bir hücrenin malign transformasyonu sonucu oluşmasına rağmen, normal hücre ile kanser hücresi arasında genotipik ekspresyonda çok az bir farklılık vardır. Kansere neden olan mutasyonlar hücre büyümesinin regülasyonu hariç genetik veya fenotipik ekspresyondan birini değiştirebilir görünmemektedir. Bu yüzden son birkaç dekada tümör spesifik markır veya tümör spesifik epitop çalışmaları ağır yürümüştür. Ancak tümör markırlarının sensitivite ve spesifitesinin artırılması tümör taki-

Geliş Tarihi: 20.05.1998

Yazışma Adresi: Dr.M.Orhan AYYILDIZ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları-Hematoloji Bilim Dalı
21280, DİYARBAKIR

binde markırların önemini arttırmıştır. Laboratuar-da identifiye edilen ilk tümör markırısı Bence- Jones proteini olmuştur. Bu proteinin idrardaki konsantrasyonu ile tümör kitlesi arasında doğru ilişki gösterilmiştir.

1960'ın sonlarına doğru karsinoembriyonik antijenin (CEA) kolorektal kanserle ilişkisi ve bunun Radyoimmünassay (RIA) ile ölçülebilmesi tümör markırları konusundaki çalışmaları hızlandırmıştır. (4)

Tümör markırlarının hücre proliferasyonu ile yakın ilgisi vardır. Birçok maddenin "(human corionic gonadotropin-HCG, serum proteinleri, enzimler: Laktat dehidrojenaz (LDH), Alkale fosfat (ALP), diğer metabolitler; vanilmandelik asit (VMA), homovalinik asit (HMVA), 5-hidroksi indolasetik asit (5-HIAA)" tümör hücrelerinin yüksek proliferasyon hızından dolayı serum konsantrasyonu yükselir. Bunların tarama amaçlı kullanımı uygun değildir. Ancak tedavi boyunca hastaların izlenmesinde ve tanıda erken evre markırısı olarak kullanılabilirler.

Tümör markırlarının hücre diferansiyasyonu ile de ilişkisi vardır. Örneğin karsinoembriyonik proteinler (CEP) hem fetal hem de tümöral dokularda bulunur. Ancak normal erişkinlerin dokularında bulunmaz. Bilinen herhangi bir fizyolojik fonksiyonu yoktur ve serumda nanogram düzeyinde ölçülür. CEP'in serum konsantrasyonu yalnızca tümör aktivitesi ile korelasyon göstermekle kalmayıp, aynı zamanda prognozu tayin etmede, tedavinin başarısını izlemede ve nüksleri değerlendirmede son derece faydalıdır. Metastatik tümörlerde tümör hücrelerinin büyümesi devam ettiğinden markırların düzeyinde artış görülür.

Tümöral hücrelerde çeşitli doku spesifik glikoziltransferazların enzimatik aktivitesinde değişiklik gözlenmektedir. Glikoziltransferazların bazıları tümör markırısı olarak kullanılmaktadır (CA 19-9, alfa fetoprotein-AFP- gibi) (5).

Herbiri büyüme regülasyonundaki farklı seviyede fonksiyona sahip kodlanmış proteinler olan onkogenler hücre transformasyonunda major rol oynarlar. Bu onkoproteinlerin doku ekspresyonlarının ölçümü prognozu tayin etmede kullanılır. Bunun tipik örneği C-erbB-2 (P185) olarak bilinen

proteindir. C-erbB-2'nin ekstrasellüler komponentinin artışı yalnızca hücre membranlarında P185 miktarı ile korelasyon göstermekle kalmayıp, aynı zamanda serumdaki major tümör markırlarının konsantrasyonunda değişiklik yapmaktadır (6). Muhtemelen hücre transformasyonu ile ilgili birçok diğer transmembran reseptörleri benzer davranış göstermekte ve tümör markırısı veya prognostik indikatör olarak faydalı olmaktadır.

Onkogenler kadar önemli olan bir diğer grup genler de tümör supressör genlerdir. Supressör genler tarafından kodlanan proteinler hücre büyümesinin süpresyonundan sorumludur. Bu supressör genler delesyon veya mutasyona uğrayabilirler. Böylece inaktif gen ürünlerinin oluşumu gerçekleşir. Bir çok supressör gen ve kodladığı proteinler saptanmıştır. Örneğin P53'ün çeşitli kanserlerdeki rolü geniş bir şekilde incelenmiştir. Bu genler ve onların ürünleri yüksek risk altındaki kişilerde veya ailelerin identifikasyonunda ve taramada tümör markırısı olarak kullanılabilir. Meme kanseri için iki adet tümör supressör gen (veya yatkın genler) olan BRCA1 ve BRCA2 son yıllarda büyük bir ilgi uyandırmaktadır (7,8). BRCA1 ve BRCA2 ile kodlanmış proteinlerin immünoassay ile ölçümü ailelerinde ve kendilerinde yüksek risk bulunan kişilerin identifikasyonu için faydalı olacaktır. Hibridoma tekniği; Tümör markırlarının identifikasyonuna önemli katkılarda bulunmuştur. Bilinen bir protein yapısının küçük bir yüzey alanının (epitop) muhtemel bir fokus olduğu bu yöntem sayesinde tespit edilmiştir. Hibridoma teknolojisinde bir fareye zenginleştirilmiş tümör hücre membranının fragmanları veya tümör hücreleri enjekte edilerek monoklonal antikor (MoAb) elde edilir. Hibridoma oluşturulduktan sonra sınırsız MoAb elde edilecektir. MoAb'larla tanımlanan tümör markırları için kullanılan testler poliklonal Ab'lar kullanılarak yapılandırılan daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Birçok tümörle ilgili epitop farklı tümörlerden elde edilen çeşitli tümör markırlarıyla paralellik gösterebilir. Örneğin CA19-9, CA15-3 ve CA125 hemen hemen tüm kanserlerde farklı düzeylerde gösterilebilir. Buna ilaveten bir tek molekül için birden fazla epitopu eksprese etmek de mümkündür (9). Örneğin CA15-3 ve CA125 serumda aynı Müsin molekülünü eksprese ederler.

Tablo 1. Monoklonal antikörlerle tespit edilen tümör markırları

Tümör Markırı	Majör Malign Hastalık
CA 125	Over Kanseri
CA 19-9	Pankreas Kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
CA 72-4	Mide Kanseri

Tümör Markırlarının Klinik Kullanımları

Tümör markırlarının klinikte kullanımında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta söz konusu markırın sensitivite ve spesifitesinin ne olduğudur (10). Bir tümör markırı için %100 sensitif deniyorsa belli kanser tipi için tüm hastalarda bu ölçümün pozitif olması gerekir. Halbuki %100 spesifite benign veya nonneoplastik hastalıklar için değil, spesifik tümör tipi için identifiye edilmesi anlamına gelir. Sonuç olarak sensitivite gerçek pozitiflik, spesifite ise gerçek negatifliği gösteren önemli parametrelerdir. Monoklonal antikörlerle tespit edilen tümör markırları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tarama Amaçlı Kullanımları

Özellikle asemptomatik popülasyonda tümör markırlarının istenen sensitivitesinin olmayışı tümör markırlarının kanserlerde tarama amaçlı kullanımında şüphelere yol açmıştır. Özellikle asemptomatik popülasyonda tarama önerilmemektedir. Ancak tümör markırları kullanılarak taranabilen kanserler hariçtir. Bu istisnaya örnek; Çin'de primer hepatoma için serum AFP tayini verilebilir. Bu bölgede AFP'nin tarama amaçlı kullanılması karaciğer kanseri insidansının yüksek bulunmasına neden olmuştur (11). Yine prostat Ca taramasında PSA spesifitesinin yüksek olmasından dolayı önemli bir markırdır. Over Ca teşhisinde CA 125 önemli bir markır olup tarama amaçlı kullanımı ise tartışılmalıdır.

Teşhis Amaçlı Kullanımları

Neoplastik olmayan hastalıklarda da tümör markırlarının yükseklebileceği ve kanserli hastalardaki konsantrasyonla normal konsantrasyon arasında gözlenen overlap durumları ile spesifite ve sensitivite problemleri tümör markırlarının teşhis

amaçlı kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu amaçla çok sayıda markırın birlikte kullanımı geniş kabul gören bir yaklaşımdır. Multipl tümör markırlarının spesifik paternleri kendi malign hastalıkları ile ilgili görünmektedir. Markırların iyi seçilmesi, sonuçların tekrar edilerek değerler arasında yükselmenin olup olmadığı gibi yaklaşımlar daha sağlıklı sonuç elde etmemize yarayacaktır.

Tedavi İzleminde Tümör Markırları

Tümör markırlarının serum seviyesi cerrahi veya kemoterapinin başarısının takibinde önemlidir. Postoperatif dönemde markırlarda yükselme inkomplet tümör dokusunun kaldığını, metastazı veya rekürrensi gösterir. Kemoterapi boyunca markır takibi tümörün ilaca duyarlı olup olmadığı konusunda yol göstericidir. Bazen (PSA'da olduğu gibi) radyoterapi sırasında geçici yükselmeler gözlenebilir.

Cerrahi sonrası rekürrens tayininde tümör markırının spesifitesi önemli bir problem oluşturmaz.

Prognoz Tayininde Tümör Markırları

Prognostik kriterlerin tayini hastaya uygun tedavi seçimini yapmada önemli bir parametredir. Çoğu tümör markırı tümör metastaz yaptığında yükselmeye başlar. Ancak çok az tümör markırının benign ve malign tümörler arasında kesin bir ayırım yaptığı bilinmektedir. Tümör metastazı için risk faktörü prognozu belirleyen daha önemli bir parametredir. Ancak çoğu markırlar hala tümör dokusunda ve tümör sitozollerinde ölçülmektedir. İleride prognoza etkili bu faktörleri kanda ölçecek metodların geliştirilmesi bu zorlukları azaltacaktır.

Tümör Markır Testleri İle İlgili Bazı Öneriler

Çoğu tümör markırının nonspesifik olmasından dolayı tek sonuçla benign veya malign ayırımını yapmak zordur. Bu yüzden çoğu kez tek bir sonuca göre karar verilmemelidir. Kanserde tümör markır yüksekliği devamlıyken, non-neoplastik hastalıklar da geçicidir. Tekrarlanan seri testlerle yanlış pozitif değerleri ayırt etmek mümkündür. Test tekrarlandığında aynı laboratuvar ve aynı kit kullanılmalıdır.

Tablo 2. Ektopik tümör markırları

AFP	Hepatoma, Karaciğer metastazları, Over/testis germ hücre tm, ekstragonadal germ hücre tm.
Kalsitonin	Akciğer Ca, adacık hücre, Karsinoid, Meme, Medüller tiroid Ca, Over Ca ve Feokromositoma
Kromogranin A	Endokrin tümörler (Medüller tiroid Ca, Hipofiz adenomu, adacık tümörleri)
HCG	Over ve testis germ hücreli, ekstragonadal germ hücre tm, akciğer tm.
Tiroglobulin	Diferansiye tiroid kanseri

Tümör markırının yarı ömrünün bilinmesi cerrahi sonrası takipte önemlidir. Postoperatif en erken 2 hafta sonra markır düzeyi kontrol edilmelidir. Tümör markırlarının düzeyi bunların karaciğer ve böbrek yoluyla metabolize olmalarıyla da ilişkilidir. Örneğin; CEA kronik karaciğer hastalığında metabolize edilemeyeceğinden serum düzeyi yükselir. Yine böbrek yetmezliğinde β_2 -mikroglobulin düzeyi yükselir. Tümör hücresi heterojenitesinden dolayı sensitivitesi %100 olabilmesi için çok sayıda markırın birlikte kullanılması gerekir. Bu durum kanser hastalarında tümör markırlarının sensitivitesinin farklılığını izah eder.

Nonspesifik markır kullanılacaksa pahalı olmayan, basit ve hızlı yöntemler tercih edilmelidir. Örneğin basit, hızlı ve ucuz bir kalorimetrik yöntemle tayin edilen lipid associated sialic acid (LASA-P)'ın serum konsantrasyonu birçok tümör markır ile yakın paralellik gösterir. Diğer nonspesifik tümör markırları olarak doku polipeptid anti-jeni, CEA (Poliklonal), β_2 -M ve LDH sayılabilir.

Tümör markırlarının ekspresyonu genetik kontrol altındadır. Erken fetal dönemde bulunan proteinler bu regülasyonun bozulması sonucu erişkinlerde tümöral dokularda görülür. Ektopik tümör markırlarının varlığı kötü prognoz ve metastaz ile ilişkilidir. Örneğin; AFP yüksekliği gastrointestinal sistem(GİS) tümörlerinin karaciğer metastazında önemli bir markır olup bu dönemde karaciğer fonksiyon testleri normal olabilir. Bilinen ektopik tümör markırları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Özel Tümör Markırları

1. Onkofetal Proteinler

a) α -Fetoprotein (AFP)

Fetal gelişim esnasında fetusun major serum proteinlerindedir. Bilinen karsinoembriyonik proteinlerden birisidir. Fetusta amnion kesesinde, fetal hepatositlerde, daha az oranda GİS ve böbrekte sentez edilir. (11) AFP, Primer hepatosellüler karsi-

nomalı (HCC) hastalarda (%80) ve germ hücreli tümörlerde (%60) oranında yüksek olarak bulunur. Yarılanma ömrü 5 gündür. HCC'nın teşhisinde ve takibinde en önemli serum markırıdır. Gebelik, infanlar ve bazı benign karaciğer hastalıklarında geçici olarak yükselir. Güneydoğu Asya ve Çin gibi kronik karaciğer hastalığı prevalansının yüksek olduğu ülkelerde AFP HCC için tarama testi olarak kullanılabilir. HCC'lı hastalarda AFP'nin fukosilasyonunda artış vardır. AFP'nin lektil-lektin reaktivitesinin belirlenmesi HCC ile benign karaciğer hastalığını ayırmada yardımcı olmakla kalmayıp, aynı zamanda karaciğer sirozlu hastalarda gelişen HCC'yı erkenden gösteren bir işaret de olabilir. Üst limiti 25 μ g/L'dir.

b) Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

CEA, molekül ağırlığı, yaklaşık 200 kDa olan bir glikoproteindir. İlk kez 1965 yılında keşfedilmiştir (4). Kimyasal olarak immünglobulinlere yakındır. Yarı ömrü haftalar sürer. GİS karsinomalarında özellikle kolorektal Ca'da spesifik bir markırıdır. CEA fetal gastrointestinal kanal, pankreas ve karaciğerde bulunur. Erişkinlerde kan ve hücrelerde çok az miktarda bulunmaktadır. CEA ile ilgili yapılan ileri çalışmalar nonspesifik bir markır olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle tedavi boyunca hastaların izleminde ve cerrahiden sonra nükslerin takibinde kullanılır. CEA karaciğerde metabolize edilir, karaciğer hasarında klirensi bozulur ve kanda seviyesi artar. Ancak radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi takiben bazı hastalarda yükseldiği görülmüştür (12). Üst limit 5 mg/ml'dir. 10 mg/ml'nin altındaki yükselmeler sigara içenlerde, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, inflamatuvar veya peptik barsak hastalıkları, karaciğer inflamasyon ve sirozu, böbrek yetmezliği ve fibrokistik meme hastalığında görülebilmektedir. Leptomeningial tutulumlarda beyin omurilik sıvısında (BOS) %31 sensitivite ve %90 spesifitede yüksek bulunabilir.

2. Enzimler

a. Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

NSE, glikolitik yolda enolaz izoenziminin gama (γ) subünitidir. Aynı şekilde α ve β formları da vardır. γ formu nöron ve nöroendokrin hücrelerde bulunur. İmmünoassay yöntemle saptanır. Yükselmesi nöroendokrin tümörlerde, küçük hücreli akciğer Ca ve nöroblastomada gözlenir. Aynı zamanda melanoma, adacık hücreli karsinoma, hipernefroma, non-small cell akciğer Ca gibi durumlarda artış gözlenebilir. Küçük hücreli akciğer Ca'nın tedavi ve relapsının takibinde kullanılabilir (13). Üst limit 12 mg/l, yarı ömrü 14 gündür.

b. Laktik dehidrogenaz (LDH)

LDH;NADH'ı NAD'a okside ederek laktatın piruvata oksidasyonunu katalize eder. Memeli hücrelerinin çoğunda bulunur (Özellikle miyokard, böbrek, karaciğer kas ve eritrositler olmak üzere). Lösemi ve melanoma gibi malignitelerde yükselir. Bununla birlikte nonseminomatöz germ hücreli tümörler ve high grade lenfomalarda hastalık aktivitesi ve tedaviye cevabı izlemede kullanılır. Karsinomatozis durumlarında normalin 2-40 misli yükselebilir. Lösemilerde (özellikle granülositik) özellikle LDH₂ ve LDH₃ izoenimlerinde yükselme saptanır. Lokalize karsinomalarda LDH düzeyi pek yükselmezken, özellikle karaciğer metastazı olan yaygın karsinomalarda yüksek seviyelere ulaşır. Hodgkin lenfoma, abdominal tümörler ve akciğer kanserlerinde LDH₅ izoenzimi belirgin olmak üzere artarken germ hücreli tümörlerde LDH₁ yükselir (14).

c. Plasental Alkalen Fosfataz (PLAP) (Regan izoenzimi)

Total serum alkalen fosfatazı karaciğer, kemik, bağırsak ve plasenta kökenli izoenzimlerden oluşmaktadır. PLAP normal gebelerde özellikle 1. ve 2. trimesterde yükselip, 3. trimesterde pik yapar. Bu dönemde total ALP'nin %40-65'ini oluşturur. Postpartum 1 ay içinde normale gelir. PLAP, germ hücreli tümörlerde (seminoma ve beyin primer germ hücreli tümörlerinde) belirgin yüksek bulunur. PLAP, LDH ile kombine edildiğinde sensitivitesi artar. Örneğin seminomada birlikte kullanıldıklarında evre I'de %50, evre II'de %100 anormal değerler elde edilir (15).

d. Prostatik Asit Fosfataz (PAP)

İlk olarak 1925 yılında idrarda bulunan asit fosfatazın erkeklerde daha belirgin olarak bulunduğu gözlemlendi. Özellikle prostat dokusunun bu enzimi yüksek konsantrasyonda bulundurduğu gösterildi. Eritrosit, platelet, böbrek ve meme gibi dokularda bulunan AP ile Prostattaki asit fosfatazın bazı özelliklerinin farklı olduğu gözlemlendi. Tartarik asitle inhibe edilen bu forma prostatik asit fosfataz adı verildi. Prostat kanserlerinin lokalize formlarında sensitivitesi azdır; yaygın hastalık durumlarında %70-80 oranındadır. RIA yöntemleriyle ölçümleri yüksek yanlış pozitif sonuçlar vermesi bunun tarama testi olarak kullanımını sınırlandırmıştır. Son zamanlarda PAP için spesifik immün kimyasal metodlar geliştirilmiştir (14,16).

e. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, Prostatın alveolar ve duktal epitel hücrelerinden sentezlenen bir serin proteaz olup şu ana kadar bilinen en iyi tümör markırıdır. PSA'nın doku spesifitesinin yüksek olmasından dolayı prostat Ca tanı ve takibinde kullanılan en önemli tümör markırıdır. Bazı benign prostat hastalıklarında da (Benign prostat hiperplazisi, prostatit ve prostat infarktüsünde) PSA düzeyi artabilir. Tüm prostatın alınması PSA'yı ölçülemez seviyeye düşürür. Eğer ölçülebiliyorsa rezidüel prostat kalmıştır veya metastaz vardır. Uzamış takiplerde de bu seviye korunur. PSA artışı radyasyon tedavisi sırasında da olabilir, bu durum hastalığın ilerlediği anlamına gelmez. Günümüzde bir çok PSA testleri, serum PSA değeri 0.1 ng/ml 'nin altında dahi olsa gösterebilmektedir. Rektal tuşe veya transrektal USG ile birlikte serum PSA düzeyine bakılmalıdır. Prostat Ca'nın taramasında tavsiye edilmekle birlikte kost-effektif kabul edilmemektedir (16,17). PSA serumda büyük oranda PSA-ACT (PSA- α -antikimotripsin) kompleksi olarak bulunur. Total PSA'da PSA-ACT oranı prostat kanserinde BPH'a oranla daha yüksektir. Bu yüzden prostat kanserinde PSA-ACT'yi daha sensitif kabul edenler vardır (18). PSA, transrektal biyopsi ile kombine edildiğinde PSA değeri 4-10 ng/ml olanların %20'sinde, >10 mg/ml olanların ise %60'ında kanser tespit edilmiştir. (16) PSA'nın normal değeri 2.5-4.0 ng/ml olarak kabul edilir.

3. Hormonlar

a. Tirokalsitonin

Tiroidin C hücreleri ve medüller tiroid kanserlerinde sentezlenir. Peptid hormonlardan olan tirokalsitonin ayrıca meme, akciğer, gastrointestinal, karsinoid tümör ve gastrinoma gibi malign durumlar ile gebelik, hiperparatiroidizm, kemiğin Paget hastalığı ve pernisiyöz anemi gibi durumlarda da artış gösterebilir.

b. Human Koriyonik Gonadotropin (HCG)

HCG; plasentanin sinsityotrofoblast hücrelerinde sentez edilen glikoprotein yapıda bir hormondur. HCG, α ve β subunitleriyle nonkovalen bağlanmış heterodimerik bir hormondur. Total HCG; akciğer, trofoblastik tümörler, over ve testis germ hücreli tümörlerinde artmış bulunabilir. Ayrıca siroz, peptik ülser ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında artış gösterilebilir. Total HCG'nin yarılanma ömrü 24 saattir. α -HCG subuniti ise bilinen hipofiz hormonlarının komponenti olup, okült neoplazmaların araştırılmasında kullanılır. Yarılanma ömrü 20 dakikadır. Ektopik α -HCG pankreatik endokrin tümörlerde markır olarak kullanılabilir (19). β -HCG normal erkeklerde bulunmaz. Bulunması daima malignite lehine olup, tedavinin takibinde önemli bir tümör markırıdır. Örneğin testis kanserlerinde orşiektomi sonrası hala β -HCG varlığı rezidüel tümör varlığı lehinedir. β -HCG'nin yokluğu aktif kanserin varlığını (özellikle tedavi edilmemişse) ekarte ettirmez. Yarılanma ömrü 18-24 saattir (15). Koryokarsinoma ve malign germ hücreli tümörlerde Beyin omurilik sıvısında seviyesi yükselir.

c. Paratiroid hormon related protein (PTH-RP)

PTH-RP'in plazma konsantrasyonu kansere bağlı hiperkalsemisi olan hastalarda yükselir. Hiperkalsemiye neden olan tümörlerce salgılanır. Bu hastalarda PTH-RP'nin dolaşan formu olan N-terminal ve C-terminal peptid seviyesi yüksektir. PTH-RP, PTH'ya bağlanan reseptörlere bağlanıp aktive ederek hiperkalsemiye neden olabilir. PTH-RP'nin ölçümleri hiperkalseminin ayırıcı tanısı ile primer hiperparatiroidi, sarkoidoz, vitamin D toksitesi yada değişik malignitelerin ayırımında önemlidir.

d. Diğer Hormon Markırları

Birçok endokrin organ kanserlerinde ve farklı paraneoplastik sendromlarda organa özgü hormonlarda artış görülür (Örnek; kortizol, ACTH, PTH vs.). Ancak böbrek yetmezliği durumlarında hiperkalsemi veya kanser olmadan da PTH-RP düzeyi yükselebilir.(20)

4. Kanser Antijenleri (CA)

Glikoprotein yapısında olan bu antijenlere karbonhidrat antijenleri de denmektedir. Genel kanser taramasında kullanılırlar.

a. CA 15-3

İki ayrı monoklonal antikörle (meme kanseri ekstraktına karşı) identifiye edilen müsinoz glikoprotein yapısındadır. Sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Ancak meme Ca'nın metastazları konusunda yardımcı olur. Meme kanseri dışında (%96), akciğer kanserlerinde (%25), karaciğer kanserlerinde (%30) ve over kanserlerinde (%45) oranında yüksek bulunabilir. Bunun yanında kronik hepatit, karaciğer sirozunda, sarkoidoz, tüberküloz ve SLE'de de yükselebilir (21,22).

b. CA 19-9; CA 50 ve CA 19-5

CA 19-9 ilk olarak fare kolon kanseri hücrelerine karşı geliştirilen antikörlerle gösterilen müsinoz glikoprotein yapısında bir markırdır. CA 19-9, Lewis kan grubu antijenleriyle de ilişkilidir. CA 19-9' dan az bir farklılık gösteren CA 50 ve CA 19-5 tümör markırları da vardır. CA 50, CA 19-9'a benzemekte ancak burada fukoz rezidüsü olmayıp, CA 50 Lewis antijeni negatif bireylerde görülmektedir. Serum CA 19-5 düzeyi gastrik ve pankreatik kanserlerde yükselmekle kalmayıp aynı zamanda tedavinin başarısının izlenmesinde ve rekürrens takibinde önemlidir. Bununla birlikte CA 19-9 ve CA 50 markırları birbirlerini tamamlayıcı nitelikte olup bu özellik kanserlerde sensitivitelevlerini yükseltmektedir. CA 19-9, CA 50 ve CA 19-5 hepatoma, kolon Ca, pankreas Ca ve biliyer sistem kanserleri ile benign karaciğer hastalıklarında ve pankreatitte de yükselebilir (22,23).

c. CA 125

Kistadenokarsinoma hücre dizisine karşı elde edilmiş müsinoz glikoprotein yapısında bir tümör

markırırır. Over kanserli hastaların takibinde önemlidir. CA 125 overin daha çok seröz, endometrioid ve clear cell Ca'larında gösterilmiştir (24). Ayrıca meme, akciğer, karaciğer, pankreas ve uterus kanserlerinde ve siroz, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalıkları, gebelik, endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi durumlarda da seviyesi yükselebilir (22).

d. CA 72-4 (TAG-72)

Müsin benzeri olup insan adenokarsinoması ile ilgili bir antijendir. TAG -72 hem fetal epitelde hem de karsinomali hastaların serumlarında gösterilebilir. CA 72-4 sıklıkla gastrik ve kolon kanserlerinde yükselir. Ancak akciğer, meme, over ve prostat kanserlerinde de artış gözlenebilir. Sensitivitesi düşük olmasına rağmen gastrik Ca'lı hastaların takibinde faydalı bir markırırır. CA 72-4, CA19-9 ve CEA çeşitli karsinomalarda birbirini tamamlayan markırlardır (22,23).

5. Growth Faktörler/Growth Faktör Reseptörleri/Onkoproteinler

Tümörögeneziste growth faktörlerin indükleyici etkilerinin bilinmesi ve bunların ekstrasellüler ortama salınımı kanser taramasında bunların araştırılmasını gündeme getirmiştir. Pozitif sonuçlar malign tümör varlığını gösterir. Ancak negatif sonuçlar tümör varlığını reddettirmez. Örneğin transforming growth faktör- α (TGF- α) birçok meme kanserinde, fibroblast growth faktör (FGF) akciğer kanserlerinin çoğunda, ERBB2 ECD akciğer ve hepatomada, P21 proteini hepatoma, karaciğer anjiyosarkoması ve akciğer Ca'da, P53 akciğer kanserinde ve anti-MYC kolon kanserinde artış gösteren markırlardır. Bu proteinler için hastalığın teşhisinde sensitivite yüksektir. Ve bu proteinler kanser bulunmayan olgularda görülmez. Bu onkoproteinlerin yükselmesi kanserin orijini konusunda bilgi vermez. Örneğin P21 proteini kolon, akciğer, hepatoma ve karaciğer anjiyosarkomasında yükselebilir. ERBB2 ECD proteini kolon, akciğer ve meme Ca'da yükselebilir. Çünkü birçok tümörde hücre uyarı ve gelişimi benzer yoldan olmaktadır. Tümörün kitlesi ile salgılanan onkoprotein miktarı arasında net bir ilişki bilinmemektedir. Küçük bir tümör kitlesi yüksek düzeyde onkoprotein sekrete edebilmektedir.

P53

p53,53 kDa ağırlığında nükleer fosfoprotein olup hücre büyümesinde negatif regülatör görevi vardır. Hücre büyümesinden sorumlu genleri baskı altında tutarak hücre proliferasyonu ve büyümesini durdurur. P53, hedeflenmiş hücrenin transkripsiyonunu onun DNA'sına başka bir protein bağlayarak engeller. P53'ün fonksiyonel inhibisyonu insan tümör oluşumunda rol oynar görünmektedir. P53 dokuda fibroblastlarda, lökositlerde ve serumda ölçülebilir. Ticari ELISA kitleri ile P53 proteinleri ölçülmektedir. Yarı ömrünün 20 dakika gibi kısa olması nedeniyle wild tip P53'ün kanda tayini zordur (25).

6. Diğerleri

a. β_2 -Mikroglobulin (β_2 -M)

β_2 -M nükleuslu hücrelerin büyük çoğunluğunun yüzeyinde bulunan HLA Klas I molekülünün sabit hafif zincirini oluşturur. Nükleuslu hücreler metabolize edildiğinde hafif zincir ekstrasellüler sıvıya geçer. β_2 -M nonspesifik bir tümör markırırır. Solid tümörlerde; lenfoproliferatif hastalıklarda (Kronik lenfositik lösemi, Non-hodgkin lenfoma ve Multipl myelom) yüksek düzeylerde bulunur. Multipl myelomada tümör yükü, prognoz ve tedaviye yanıtla ilişkilidir. Lenfomalarda da hastalığın aktivitesi ve prognozla ilişki gösterir. β_2 -M'nin santral sinir sistemindeki (SSS) miktarında artış SSS'i metastazını düşündürür. Böbrek yetmezliği durumlarında artış gözlenir (22,26).

b. Kromogranin A

Kromogranin A, kromaffin granüllerinin major solubl bir proteindir. Kromogranin-A splanknik sinirlerin stimülasyonu ile katekolaminlerle birlikte adrenal medulladan salınır. Fakat kromogranin A sadece sempatik nöronlar ve adrenal medullanın kromaffin hücrelerinde sınırlanmamış olup, çeşitli nöroendokrin dokularda da bulunur. Kromogranin-A düzeyi feokromositoma, küçük hücreli akciğer Ca ve multipl endokrin neoplazilerde artış gösterir (27).

c. Lipid - Associated Sialik Asit (LASA-P)

Sialik asitler, nöraminik asidin asile edilmiş derivasyonlarıdır. LASA-P nonspesifik tümör

markırı olarak kabul edilir. Çeşitli malign hastalıklarda yüksek olabileceği gibi, non-neoplastik inflammatuar hastalıklarda da yüksek bulunabilir. Tümör spesifitesinin düşüklüğü bunun tümör markırı olarak kullanılmasını sınırlasa da tedavi alan hastaların takibinde ve rekürrens erken teşhisinde kullanılabilir. Çeşitli kanserlerde sensitivitesi %77-97 oranında bulunmuştur (28).

d. Doku Polipeptid Antijeni (TPA)

TPA, düşük molekül ağırlıklı epitelyum ile ilişkili sitokeratinlerin bir karışımıdır. Mitoz halindeki hücrelerde fazladır. İnterfazdakilerde daha azdır. Selüler proliferasyon fazında TPA'nın ortaya çıkması TPA ölçümünün hücre proliferasyonunda bir gösterge olarak kabul edilmesini sağlamıştır. TPA ölçümünde basit epitel sitokeratinine karşı elde edilmiş monoklonal antikorlar kullanılır. İlerlemiş hastalıkla tam remisyona girmiş hastalığın ayırımında nonspesifik bir markırdır. Bir çok tümör dışında gebelik ve inflammatuar hastalıklarda da yükselir. TPA'nın diğer tümör markırları ile özellikle CEA ile birlikte kullanılması meme, kolorektal, over, akciğer ve mesane kanserleri gibi bir çok malignitenin takibinde önemlidir. TPA hepatomada negatif, kolanjiyokarsinoma da pozitif olup ayırımında yararlı olduğu kadar, rekürrens takibinde de önemlidir.

e. Ferritin

Özellikle hepatosellüler kanserin yaygınlığı ile ferritin düzeyi arasında pozitif korelasyon vardır. SSS malignitelerinde BOS'ta Ferritin düzeyinde yükselme yüksek sensitivite, düşük spesifiteye sahiptir (29).

f. Tiroglobulin

Tiroid folliküler hücreleri tarafından sentezlenir. Glikoprotein yapısında olup, tiroid hastalıklarının çoğunda (tiroid kanseri dahil) artış gösterir. Tiroid dışında meme ve akciğer kanserlerinde de artış gösterebilir. Rezidüel tiroid bezinin takibinde kullanılabilir (22).

g. Paraproteinler

Myeloma ve lenfomaların tanı ve tedavisinin takibinde kullanılabilirler. Protein elektroforezi ve immün elektroforezle tespit edilirler (22).

h. Yassı Hücreli Karsinoma Antijeni (SCC)

SCC antijeni uterus ve serviks squamöz cell karsinomasından elde edilen TA-4 tümör antijeninin subfraksiyonuna yakın yapıdadır. SCC antijeninin molekül ağırlığı 48 kDa'dur. İleri evre serviks kanserlerinde %70 oranında SCC Ag'i yüksek bulunur. Bunların tedavisinde SCC düzeyi izlenebilir. SCC aynı zamanda baş-boyun, akciğer, özefagus ve anal kanal yassı hücreli kanserlerinde izlem amacıyla kullanılabilir. Metastazlı olgularda SCC antijeni en yüksek düzeye çıkar. Renal fonksiyon bozukluğunda hastaların %50'sinde SCC düzeyi yükselmiştir.

ı. CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 serumda bulunan sitokeratin 19'un bir fragmanıdır. Basit epitel hücresinde ve malign dokularda gösterilen sitokeratin intermediate filamentinin bir subunitidir. Akciğer skuamöz cell Ca'da kötü bir prognostik faktördür (30).

KAYNAKLAR

1. Greenberg PD. Mechanism of Tumor Immunology. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, eds. Medical Immunology. A Simon and Schuster Company, Stamford, Connecticut, 1997: 44:631-9.
2. Schnipper LE. Clinical Implications of tumor cell heterogeneity. N Engl J Med 1986; 314: 1423.
3. Fidler IJ, Hart IR. Biological diversity in metastatic neoplasms: Origins and implications. Science 1982; 217: 998.
4. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor - specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121: 439.
5. Wu JT. Measurement of AFP and its lectin reactive isoforms in liver diseases and various malignancies. Ann Clin Lab Sci 1990; 20: 98.
6. Wu JT, Astill ME, Gagon SD. Measurement of C erbB-2 protein in sera from patients with carcinomas and in breast tumor tissue cytosols: Correlation with serum tumor markers and membrane - bound oncoprotein. J Clin Lab Anal 1995; 9: 151.
7. Miki Y, Swensa J, Shattuck-Eidens D, et al. Isolation of BRCA 1, the 17q linked breast and ovarian cancer susceptibility gene. Science 1994; 266: 66.
8. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion Y. Localization of a breast cancer susceptibility gene. BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 1994; 265: 2088.
9. Yu H, Schlossman DM, Harrison CL, et al. Coexpression of different antigenic markers on moities that bear CA 125 determinants. Cancer Res 1991; 51:468.

- 10.Sell S. Cancer markers of the 1990s. Comparison of the new generation of markers defined by monoclonal antibodies and oncogene probes to prototypic markers. *Clin Lab Med* 1990; 10: 1.
- 11.Wu JT, Knight JA. Alpha - fetoprotein: Its use in clinical medicine. *Clin Chem* 1987; 27: 1.
- 12.Wu JT, Knight JA, Knight DP. Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis and management of colorectal cancer. *Clin Chem* 1986; 86: 8.
- 13.Burghuber OC, Worofka B, Schernthamer G, et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1386.
- 14.Pincus MR, Zimmerman HJ, Henry JB. Clinical Enzymology. In: *Clinical Diagnosis and Management by laboratory methods*. (Eds Henry JB) W. B Saunders Company, Philadelphia: Pennsylvania, 1996: 13: 268-95.
- 15.Einhorn LH, Lowitz BB. Testicular Cancer. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. *Manual of clinical oncology*. Little, Brown and Company, 1995: 12: 228-36.
- 16.Figlm RA, deKernion JB. Urinary Tract Cancer. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. *Manual of clinical Oncology*. Little, Brown and Company, 1995: 13: 237-57.
- 17.Brawer MK. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 841.
- 18.Wu JT. Assay for prostate specific antigens (PSA): Problems and possible solutions. *J Clin Lab Anal* 1994; 8: 51.
- 19.Madersbacher S, Klieber R, Mann K. Free α -Subunit, Free- β subunit of human chorionic gonadotropin (hCG) and intact hCG in sera of healthy individuals and testicular cancer patients. *Clin Chem* 1992; 38: 370.
- 20.Burtis W, Brady TF, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1106.
- 21.Tondini C, Hayes DF, Gelmm R, et al. Comparison of CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 4107.
- 22.Lowitz BB and Casciato DA. Principles of Cancer Biology and Management. In: Casciato DA, Lowitz BB, eds. *Manual of Clinical Oncology*. Little, Brown and Company, 1995: 1: 3-13.
- 23.Wu JT, Carlisle P. Low Frequency and low level of elevations of serum CA 72-4 in human carcinomas is comparison with established tumor markers. *J Clin Lab Anal* 1992; 6: 59.
- 24.Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumor-associated antigen: A review of literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1.
- 25.Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the P53 tumor suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318.
- 26.Wu JT, Clayton F, Myers S. A simple radial immunodiffusion method for assay of β_2 -microglobulin in serum. *Clin Chem* 1986; 32:2070.
- 27.O'Connor DT, Bernstein KN. Radioimmunoassay of Chromogranin - A in plasma as a measure of exocytotic symphato-adrenal activity in normal subjects an patients with pheocromocytoma. *N Engl J Med* 1984; 311: 764.
- 28.Katopodis N.Lipid associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 5270.
- 29.Zandman-Goddard G, Matzner Y, Konijmi AM, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in malignant involment. *Cancer* 1986; 58; 1146.
- 30.Pujol J-L, Grenner J, Daures JP, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 61.