

# TÜMÖR GÖSTERGELERİ

Dr. Sezai Vatansever

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

# Tümör Göstergesi

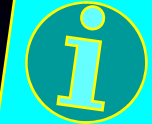
- Tümör göstergeleri klinik, radyolojik, patolojik incelemenin dışında özel tahlil gerektirten moleküler ya da dokuya dayanan süreçtir.

Karsinoembriyojenik antijenin (CEA) Gold ve Freedman tarafından bulunmasından (1963) ve yayınlanmasından (1965) bu yana tümör göstergeleri üzerindeki yoğun çalışmalara karşın İDEAL bir tümör göstergesi henüz bulunamamıştır. Bununla birlikte moleküler biyoloji ve immünoviroloji alanlarında yeni ufuklar açan değerli bilgiler elde edilmiştir, zamanla ideal bir gösterge bulunabilir.

Tümör göstergeleri kanser riskinin saptanması, tarama, erken tanı ve ayırıcı tanı konulması, prognozun tahmin edilmesi ve hastanın takibi amacıyla kullanılabilir.

# Tümör göstergelerinden beklenenler

- Herhangi bir moleküle, sürece ya da enzime özgü olması,
- Kalitatif ve kantitatif olarak prekanseröz evrede veya kanserleşmede belirlenmesi,
- Değişkenliğin bir testle saptanabilmesidir.



1996 yılında yapılan ASCO toplantısında Tumor Marker Utility Grading System (TMUGS) adı altında bir çerçeve çizilmiş ve tümör göstergeleri belirli kategorilere ayrılmıştır:

1. Tanıda kullanılan tümör göstergeleri

- a) Malign hastalığa ve dokuya özgü olmalıdır.
- b) Selim hastalıkta ve başka dokulardan salınmamalıdır.
- c) Tümör göstergenin sensitivitesi ( duyarlılığı ) ve spesifisitesi (özgüllüğü) yüksek olmalıdır.

2. Prognostik göstergeler

Klinisyene erken nüks riskini ve yaşam süresini gösterebilmelidir. Klinisyen bu verilere dayanarak hastayı cerrahiye gönderebilmeli veya adjuvan tedavi verebilmelidir.

3. Prediktif göstergeler

Hastanın tedaviye verdiği cevabı gösterebilen tümör belirteci olmalıdır.

4. Takipte kullanılan göstergeler

Remisyon ve nüksün belirlenebilmesi için tedavi süresince ve hastanın takibinde kullanılan göstergelerdir.

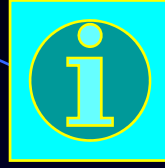
## Tümör Göstergelerinin Yararı için Kanıt Düzeyleri (Levels of Evidence for Tumor Marker Utility)

<i>Düzye (Level)</i>	<i>Kanıtın tipi (Type of Evidence)</i>
I	Tümör göstergesini test etmek amacıyla tasarlanmış prospektif bir çalışmadan elde edilen kanıt veya kanıt düzeyi II ve III olan çalışmalardan yapılan meta-analizlerden elde edilen kanıtlar.
II	Özgül olarak tümör göstergesi yararlılığını test etmek için tasarlanmasa da terapötik hipotezi irdelerken tümör göstergeleri ile ilgili verilerinde kayıt edildiği prospektif denemeler (trial)'den elde edilen sonuçlar.
III	Farklı sayılarda örneğin seçildiği veya farklı sayılarda örneğe ulaşılabilen fakat sayıların büyük olduğu retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar.
IV	Sayıların küçük olduğu retrospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar.
V	Örnek popülasyonda tümör göstergesi düzeylerinin dağılımını tahmin etmek veya belirlemek için tasarlanmış küçük pilot çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

• **Özgüllüğün yüksek olması, populyasyonda hastaliksız bireyleri ayırır.**

• **Duyarlılığın yüksek olması, populyasyonda hasta olan bireylerin belirlenmesinde değerlidir.**





★ İlk tümör gösterge 1846 yılında Henry Bence – Jones tarafından bulunan “ Bence – Jones Proteini “ dir (İmmunglobulin hafif zinciri).

★ Klinikte kullanılan bazı göstergeler:

$\alpha$ - Feto Protein (AFP) : Hepatomalarda ve germ hücreli tümörlerde

Kanser Antijen 12 – 5 (CA 12-5) : Over epitelyal tümörlerinde

Prostat Spesifik Antijen (PSA) : Prostat kanseri

Steroid hormon reseptörleri : Meme kanseri



## **KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN ( CEA )**

- İmmunglobulin super ailesinden, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir.
- Hücre adezyonunda, immünitelerde, apoptozda rol alan bir moleküldür.
- Adezyon yeteneğinden dolayı metastaz oluşumunda da etkilidir.
- Kolorektal kanserli hastalarda CEA düzeyi sağlıklı bireylere oranla yüksektir ( $> 2.5 \mu\text{g} / \text{mL}$  ). Yalancı pozitiflik oranı yüksek olduğu (%25) için tarama testi olarak kabul edilemez.
- Tanısı konmuş kolorektal kanserli hastalarda tedavi öncesi değerinin bilinmesi yararlıdır. Prognozda Dukes ve TNM evrelemesi ile birlikte değerlendirilir. Yüksek CEA düzeyinin cerrahi sonrası 6 hafta içinde normal düzeylere düşmesi prognoz yönünden değerlidir. Kalıcı yüksek değerler rezidü, nüks ve/veya karaciğer metastazını gösterebilir. Seri CEA takibinde testin sensitivitesi %80, spesifisitesi %60 olarak bildirilmiştir.
- İleri evre kolorektal tümörlü hastalarda CEA kemoterapi takibinde kullanılır. Tedavide verilen 5 FU ve levamisol hastanın CEA düzeyini geçici olarak yükseltir.

## **KARBOHİDRAT ANTİJEN (CA 19–9)**

- **Pankreas, kolanjiokarsinom, kolorektal ve mide tümörlerinde yükselebilir.**
- **Pankreas adenokarsinomlarında çok yüksek düzeyleri gözlenebilir.**
- **Tanıda, takipte ve prognostik faktör olarak önemi tartışmalıdır.**
- **Diabetik nefropati, ikter romatolojik hastalıklar gibi durumlarda yüksek bulunabilir.**

## ➤ OVER KANSERLERİNDE TÜMÖR GÖSTERGELERİ

### ★ Over kanserleri histolojilerine göre :

#### 😊 Epitelyal (mezotelyal ) Tümörler

CA 12 -5

#### 😊 Germ Hücreli Tümörler

AFP

β - HCG

## KANSER ANTİJEN 12-5 (CA 12-5)

- Ameliyat sonrası kalıcı yüksek düzeyler rezidünün göstergesidir.
- CA 19-9, CA 12-5 ile birlikte over adeno kanserlerinde prognostik faktör olarak kullanılabilir.

## KANSER ANTİJEN 15-3 (CA 15-3)

- ➔ Yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein olan CA 15 – 3 düzeyi metastatik meme kanserli hastaların %75–80 ‘ inde yüksektir. Tarama, tanı, evreleme ve meme kanserinin primer tedavisinin takibinde yararlı olmayan CA 15–3, gastrointestinal, akciğer ve jinekolojik tümörlerde de artar.
- ➔ İleri evre primer meme kanserli ve metastatik hastalarda CA 15–3 düzeyi ile tümör yükü ve tümörün biyolojik davranışı arasında ilişki olduğu bilinmektedir. İleri evre meme kanseri tedavi takibinde kullanıldığı gibi 5–10 kat artan düzeyler klinisyene organ metastazlarını düşündürülebilir. Artan metastaz sayısı ile CA 15–3 düzeyindeki yükseklik doğru orantılıdır .

## **c erb B2 ( neu / HER 2 ) Onkogeni ve Proteini**

- c – erb B2 geni peptit hormon ailesine ait bir reseptör olan transmembran tirozin kinazı kodlar. Önceleri c–erb B2 amplifikasyonu meme kanserinde prognostik faktör olarak kabul edilmiş olmakla birlikte, şimdi ancak yoğun tedavi alacak hastalarda göz önüne alınması gerekli bir parametre olarak bildirilmektedir .**

## Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

- **Primer ve metastatik meme kanserlerinde öncelikle bilinmesi gereken tümör göstergelerdir. Belirlenmeleri, hücre içi reseptör oldukları için dokuda yapılmaktadır. Adjuvan kemoterapi ve/veya hormonterapi seçiminin yapılabilmesi için reseptörlerin durumu önemlidir. Lenf nodu pozitif veya negatif hastalarda östrojen reseptörü tümörün biyolojik aktivitesini ve metastaz yeteneğini yansıtması açısından yararlı bir göstergedir.**



## ➤ **PROSTAT KANSERİNDE KULLANILAN TÜMÖR GÖSTERGELERİ**

- ➔ **Erkeklerde en sık görülen kanserdir. Klinik bulgu vermeyen latent prostat kanserleri olduğu gibi klinik olarak belirgin olan prostat kanserleri de gözlenmektedir.**
- ➔ **Yaşla birlikte klinik bulgu vermeyen latent prostat kanseri sıklığı artar. PSA'nın bulunmasıyla prostat kanserinin erken evrede saptanma yüzdesi artmıştır .**

## Prostatik Asit Fosfataz ( PAP )

- ➔ **Asit fosfatazın bir izoenzimidir. Prostat dokusu dışına taşmış metastatik prostat kanserinde %70 oranında yüksek bulunmuştur.**

# TESTİS TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR GÖSTERGELERİ

$\beta$ - HCG

- ➔ Normalde erkeklerde çok düşük düzeyde bulunan  $\beta$ - HCG, germ hücreli tümörlerde serumda çok yüksek değerlerde bulunur . Tanıda ve takipte kullanılan bir tümör göstergedir.
- ➔  $\beta$ - HCG koryokarsinomların hepsinde, embriyonal kanserlerin %40–60'ında ve seminomların % 5–10'unda salgılanır . Yarılanma ömrü 24 saattir. Bu sebeple tedavi takibinde çok önemli bir göstergedir.

# TESTİS TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR GÖSTERGELERİ

$\alpha$  - FP

- Embriyonal kökenli karsinom ve yolk sac tümörlerde yüksektir. Koryokarsinom ve seminomlarda salgılanmayan bu onkofetal antijen, seminom vakalarında yükseldiği zaman seminom dışı başka germ hücrelerinin de bulunduğunu düşündürür. Bu sebeple yeniden histopatolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Yarı ömrü 5 - 7 gündür. Hastalığın takibinde kullanılan yararlı bir göstergedir.

**LDH**

→ **Hücresel bir enzim olduğu için tümör hacmiyle orantılı olarak yüksek düzeyler ilerlemiş hastalığın göstergesidir. Tedaviye rağmen yüksek kalması veya yeterince düşmemesi devam eden hastalık ifadesidir.**

Tablo 2. Bazı malignitelerin ayırıcı tanısında yararlı kabul edilen göstergeler

<i>Kanser</i>	<i>Gösterge</i>	<i>LOE</i>
Meme	Doku ER, PgR (bazı uterus ve akciğer CA'da zayıf pozitif olabilir)	III
Kolon/barsak	Gross cystis disease protein	III
Akciğer	Doku TTF1 (tiroid CA'da pozitif fakat tiroidte beraberinde thyroglobulin de pozitifdir)	III
Melanom	Doku S100, Melan-A, HMB45	III
Over	WT1	III
Prostat	Dolaşan ve/veya doku PSA	III
Germ hücreli tümör (erkek)	Doku ve/veya dolaşan $\alpha$ -fetoprotein, $\beta$ -HCG Doku PLAP	II, III
Koryokarsinom (kadın)	Doku ve/veya dolaşan $\beta$ -HCG (gebelikte de yükselir)	III

ER östrojen reseptörü, LOE levels of evidence (kanıt düzeyleri), PSA prostat spesifik antijen, PLAP plasental like alkaline phosphatase

Tablo 3. Bazı malignitelerin prognozunu yansıtmada yararlı kabul edilen göstergeler

<i>Kanser</i>	<i>Gösterge</i>	<i>LOE</i>
Meme	Doku ER, PgR (bazı uterus ve akciğer CA'da zayıf pozitif olabilir)	I, II
Kolon	Yok (CEA ?)	
Akciğer	Yok	
Melanom	Yok	
Over	Yok	
Prostat	Yok	

LOE levels of evidence (kanıt düzeyleri), CEA karsinoembriyjenik antijen

Bazı malignitelerin tedavisi için prediktif faktör olarak yararlı kabul edilen göstergeler

<i>Kanser</i>	<i>Gösterge</i>	<i>LOE</i>
Meme	ER, HER2	I, II
Kolon	Yok	
Akciğer	Yok	
Melanom	Yok	
Over	Yok	
Prostat	Yok	

LOE levels of evidence (kanıt düzeyleri)



Bazı malignitelerin izlenmesinde yararlı kabul edilen göstergeler

<i>Kanser</i>	<i>Gösterge</i>	<i>Özgül durum</i>	<i>LOE</i>
Meme	CA 15-3, CA 27.29, CEA	Metastatik hastalığı olan seçilmiş hastaların izlenmesinde	II, III
Kolon	CEA	-Primer ve sistemik adjuvan kemoterapiden sonra izlenen hastalarda rezektabl nüksün saptanması için - Metastatik hastalığı olan seçilmiş hastaların izlenmesinde	
Akciğer	Yok		
Melanom	Yok		
Over	CA 125	-Primer ve sistemik adjuvan kemoterapiden sonra izlenen hastalarda nüksün saptanması için - Metastatik hastalığı olan seçilmiş hastaların izlenmesinde	
Prostat	PSA	-Primer ve sistemik adjuvan kemoterapiden sonra izlenen hastalarda nüksün saptanması için - Metastatik hastalığı olan seçilmiş hastaların izlenmesinde	II, III
Germ hücreli tümör (erkek)	$\beta$ -HCG, $\alpha$ -FP	-Primer ve sistemik adjuvan kemoterapiden sonra izlenen hastalarda nüksün saptanması için - Metastatik hastalığı olan seçilmiş hastaların izlenmesinde	II, III
Koryokarsinom (kadın)	$\beta$ -HCG	-Primer ve sistemik adjuvan kemoterapiden sonra izlenen hastalarda nüksün saptanması için - Metastatik hastalığı olan seçilmiş hastaların izlenmesinde	II, III

LOE levels of evidence (kanıt düzeyleri), CEA karsinoembriyogenik antijen,  $\beta$ -HCG  $\beta$  human koryonik gonado tropin,  $\alpha$ -FP  $\alpha$  fetoprotein

# SONUÇ

**1**

**DUYRALILIĞI %100 VE ÖZGÜLLÜĞÜ %100 OLAN İDEAL BİR TÜMÖR GÖSTERGESİ YOKTUR.**

**2**

**TÜMÖR GÖSTERGELERİ MALİGNİTE DIŞINDA DA YÜKSEK BULUNABİLECEKLERİ İÇİN TARAMA VE TANI AMACIYLA KULLANIM ALANLARI ÇOK DARDIR.**

**3**

**PROGNOZ, TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE NÜKSÜN SAPTANMASI AÇISINDAN ÖNEM TAŞIRLAR.**

**4**

**ONKOLOJİ DIŞINDAKİ KLİNİKLERDE YOĞUN OLARAK KULLANILMALARI GEREKSİZ İLERİ TETKİK YAPILMASINA YOL AÇMAKTA, TANI VE TEDAVİ MALİYETİNİ ARTIRMAKTA VE EN ÖNEMLİSİ GEREKSİZ STRES VE PSİKOLOJİK BOZUKLUĞA NEDEN OLMAKTADIR.**

# SONUÇ

- İÇ HASTALIKLARI UZMANININ İŞ UYGULAMASINDA “TÜMÖR GÖSTERGELERİNİN” YERİ NEDİR?
- ÇOK SINIRLIDIR...

A decorative graphic with a purple background. In the center is a dark blue, jagged shape resembling a torn piece of paper. The text "TEŞEKKÜR EDERİM..." is written in yellow, bold, uppercase letters across this shape. The purple background is decorated with yellow stars and horizontal dashes. A blue triangular shape is visible on the right side of the dark blue jagged shape.

**TEŞEKKÜR EDERİM...**