

Onkoloji ve Tümör Belirteçleri

Leyla KILIÇ, Faruk AYKAN

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Tümör belirteçleri kan veya dokuda bulunan, kanserin davranışı veya varlığı ile ilgili bilgi sağlayan moleküllerdir. Biyo belirteçler habis dokuyu normal dokudan veya bir maligniteyi diğerinden ayıran, ya da bir tümör tipi içerisindeki farklı davranış paternleri gibi çeşitli özelliklerden kaynaklanırlar. Tümör belirteçleri DNA, RNA, protein, hücre veya doku düzeyinde tayin edilebilir. Son yıllarda giderek popüler hale gelen mikroRNA'lar (miRNA) gibi RNA- bazlı belirteçler ise bir mesajın aşırı veya baskılanmış ekspresyonunu tespit edebilir. Kanser için ideal belirteç pozitifliği sadece kanser hastasında saptanan, dolayısıyla kanserin evresi ve tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek moleküle işaret eder. Ancak şu ana kadar bu tanıma uygun bir tümör belirteci saptanmamıştır.

Tümör belirteçleri farklı amaçlarla kullanılabilir:

1. Sağlıklı bir popülasyonu veya kanser için yüksek risk faktörleri taşıyan bir popülasyonu taramak,
2. Kanser veya kanserin spesifik bir türünün tanısını koymak,
3. Hastanın prognozunu tayin etmek ve terapötik etkinliği öngörmek,
4. Remisyonunda olan ya da cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi gibi tedavilerin ardından hastanın seyrini takip etmek.

Erken Malignite Taramasında Tümör Belirteçleri

Spesifik olarak sağlıklı bir popülasyonda veya yüksek risk grubunda kesin kanser tanısı koyduracak bir belirteç geliştirilebilmiş değildir. Çoğu popülasyon gruplarında kanser prevalansının düşük olduğu göz önüne alındığında sensitivitesi yüksek olan testlerin dahi prediktif değeri azalmaktadır. Duyarlılık ve özgünlüğü düşük olsa da pek çok tümör belirteci potansiyel kanser tarama aracı olarak kullanılmıştır. Yenidoğanda nöroblastom taraması için vanilmandelik asid ve homovanilik asid, yüksek riskli grupta hepatoselüler kanser için AFP, over kanseri için transvajinal USG ile CA 125, prostat kanserinde ise PSA tayini ile kanser taraması bu duruma örneklerden birkaçıdır. Ancak günümüze kadar herhangi bir tümör

belirteci ile taramanın kansere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir.

Yukarıda bahsedilen belirteçlerden PSA, erken prostat kanseri taramasında en sık kullanılan araçlardan biridir. Bu konuda ana sorun PSA taraması ile prostat kanserine bağlı mortalitenin gerçekten düşürülebileceğine dair çelişkili sonuçlardır. Amerikan Kanser Derneği (ASC) prostat kanseri taraması için 10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan 50 yaş üzeri erkeklerde ve 40 yaşın üzerindeki yüksek riskli grupta yer alan erkeklerde PSA ile birlikte dijital rektal muayeneyi (DRM) önermektedir.¹

Kanserin Tanısal Sürecinde Tümör Belirteçleri

Doku veya serumdaki tümör belirteçlerinin önemli kullanım alanlarından biri yeni tanı konulmuş kanser hastasında kanserin doku orijinin belirlenmesidir. Ancak bu durumda tümör belirteci dokuya özgül olmalıdır. Buna en iyi örnek erkeklerde primeri belli olmayan az diferansiye tümörlerin tanısında kullanılan serum veya dokuda alfa-feto protein (AFP) ya da β -insan koryonik gonadotropin (β -HCG) tayinidir. Primeri belli olmayan kanser denilince fizik muayene, görüntüleme, rutin kan ve idrar tahlilleri ile histolojik mikroskopik analizlere rağmen primer tümörün lokalizasyonunun belirlenemediği kanserler akla gelmektedir. Tüm metastatik kanserlerin % 5-10'unda primer tayini yapılamamaktadır. Tedavisi mümkün olan primeri bilinmeyen tümörlerin bir kısmında tümör belirteçlerindeki yükseklik tanı ve tedavi yaklaşımında yardımcı olabilmektedir. Sıklıkla kullanılan belirteçler gestasyonel koryokarsinomlar için β -HCG, germ hücreli tümörler için β -HCG ve AFP, prostat kanseri için PSA, over kanseri için CA 125 ve meme kanseri için CA 15-3 yüksekliği olmaktadır.² Amerikan Ulusal Kanser Merkez Ağı (National Comprehensive Cancer Network- NCCN) kılavuzları primeri belli olmayan metastatik kanser nedeniyle araştırılan her erkek hastada AFP, β -HCG ve PSA'nın bakılmasını önermektedir. Kadınlarda ise mediastinal tümörle başvuranlarda AFP ve β -HCG, peritoneal veya inguinal lenf nodlarında adenokanser metastazı saptananlarda CA 125, aksiler lenf nodlarında adenokanser tespit edilenlerde ise östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER-2 tayinini

önermektedir.³ Ancak bu alanda da tümör belirteçlerinin kullanımını sınırlayan haller bulunmaktadır. PSA ve tiroidektomi sonrası diferansiye tiroid kanser taramasında kullanılan tiroglobulin dışında bahsedilen belirteçlerin hiçbiri organa özgül değildir. Ayrıca gestasyonel trofoblastik hastalıkların tamamında yükselen β -HCG dışında hiçbir tümör belirteci ilgili malignitede % 100 yüksek saptanamamaktadır. Örneğin testisin nonseminomatöz germ hücreli tümörlerinin (NSGCT) % 20'sinde HCG ve AFP düzeyleri normaldir; ayrıca saf seminomların % 70'inde β -HCG negatiftir (4). Akciğer kanseri için dokuda TTF-1, kolorektal- doudenal kanserlerde CDX-2 ve mezotelyoma için dokuda S-100, melan-A ve HMB45 pozitifliği primer tümörün ayırıcı tanısında yol gösterici olmaktadır (Tablo 1).

Tümör belirteçleri kanserin tanısall sürecinde çeşitli durumlarda ayırıcı tanı için de kullanılabilir. Post-menopoze kadınlarda pelvik kitlelerin benign-malign ayırıcı tanısında CA-125 kullanımı önerilmektedir. Premenopoze kadınlarda CA 125 daha az güvenilir hale gelmekteyse de pelvik kitle ile başvuran ve CA 125>200 U/L saptanan olgularda bir jinekolog onkolog ile konsültasyon önerilmektedir.⁵

Tümör belirteçleri bir tümörün farklı histolojik alt tiplerini birbirinden ayırmak için de kullanılabilir. Bu amaçla AFP ve β -HCG iki farklı germ hücre tümörü olan seminom ve nonseminomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Örneğin nonseminomlu hastaların % 40-80'inde AFP veya β -HCG yüksek saptanmaktadır. Buna karşılık seminomda AFP normaldir; % 20-30 hastada β -HCG yüksek bulunabilir. Tümör histolojisi seminom ile uyumlu olan ancak AFP düzeyleri yüksek olan hastalar nonseminom gibi tedavi edilmektedir.⁶

Prognoz Tayininde Tümör Belirteçleri

Biyobelirteçlerin onkolojideki en sık kullanım alanlarından biri kanser tanısı konulmuş hastada prognozun belirlenmesidir. Ancak bu husustaki en önemli nokta prognostik bir faktör ile prediktif faktör arasındaki

farkın belirlenmesidir. Prognostik faktör tedaviden bağımsız olarak tümörün kendi invazyon ve metastaz riski ile ilişkilidir. Örneğin lokorejyonel lenf nodu tutulumu özellikle sistemik bir tedavi uygulanmadığında neredeyse tüm tümörler için, büyük oranda nüks ve ölüm riskinde artışa neden olur.⁷ Buna karşılık saf prediktif bir faktör özgül bir tedaviye duyarlılık veya dirençle ilişkilidir. Bir belirteç mevcut tedavide hedef molekülün kendisi olduğunda prediktif (tahmin edici) özellik taşır. Örneğin meme kanseri tedavisinde kullanılan endokrin tedavi seçenekleri için dokudaki östrojen reseptörü tedaviye yanıtı öngören önemli bir belirteç olmaktadır.⁸ Bir başka örnek de kolorektal kanser tedavisinde kullanılan anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) moleküllere (cetuximab, panitumumab) yanıtı predikte eden K-ras mutasyonlarıdır;⁹ mutant K-ras varlığında yanıt alınmamaktadır. Nadiren bir biyobelirteç hem prediktif, hem de prognostik değer taşıyabilir. Meme kanserinde dokuda HER-2 aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu herhangi bir tedavi verilmediği takdirde kötü prognoza işaret eder, öte yandan lapatinib ve trastuzumab gibi anti-HER-2 tedavilere de olumlu yanıtla ilişkilidir.¹⁰ HER-2 ekspresyonu diğer yandan endokrin tedavilere direnci de öngörmektedir.^{11,12}

Onkolojide en sık kullanılan prognostik belirteçlerden biri de Nonseminom Germ Hücreli Tümörler'de AFP, β -HCG ve LDH'dir. Tedavi öncesi AFP, β -HCG ve LDH düzeyleri UICC (International Union Against Cancer) evreleme sisteminde yer almaktadır ve prognozla birebir ilişkilidir.¹³

Tedavi Sonrası Takipte Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçlerinin onkolojide önemli kullanım alanlarından birisi de tedavi sırasında veya sonrasında tedaviye yanıtı ve yinelenmeyi belirlemektir. Özellikle solid tümörler için takipte klinik ve radyolojik prosedürlerin yanı sıra, serum tümör belirteçleri sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin dolaşımdaki karsinoembriyjenik antijen

Tablo 1: Sık rastlanan solid tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılan biyobelirteçler.

Kanser türü	Belirteç
Meme kanseri	Dokuda ER, PR (bazı akciğer ve uterus kanserlerinde zayıf pozitif olabilir). Gross kistik hastalık proteini
Kolon/barsak kanseri	Dokuda CDX2
Akciğer kanseri	Dokuda TTF-1 (ayrıca tiroid kanserinde de pozitifdir, ancak tiroid ca.da tiroglobulin pozitifliği de vardır).
Melanom	Doku S100, Melan-A, HMB 45, MITF
Over kanseri	WT1
Prostat kanseri	Kanda veya dokuda PSA, idrarda PCA3
Erkek germ hücreli tm	Kanda veya dokuda AFP, β -HCG Dokuda PLAP
Kadınlarda koryokarsinom	Kanda veya dokuda β -HCG

(CEA) primer tedavi sonrası tespit edilebilir hastalığı olmayan kolorektal kanserli bir hastada nüks ya da metastazın klasik bulgu ve belirtilerinden önce yükselmeye başlayabilir.¹⁴ Çok sayıda metaanalize göre CEA düzeyleri nüks/metastatik kolorektal kanser tanısını yaklaşık % 80 sensitivite ve % 70 spesifite ile koyabilmektedir. Kolorektal kanserin karaciğer metastazı halen cerrahi ile kürabl bir hastalık olarak kabul edildiğinden ASCO kılavuzlarına göre karaciğer rezeksiyonu için uygun olabilecek hastalarda 3 yıl süreyle 2-3 ayda bir CEA düzeyi takibi, 3 yıldan sonra 6 ayda bir CEA takibi önerilmektedir.¹⁵ Benzer şekilde germ hücreli malignitelerde AFP, β -HCG, prostat kanserinde prostat spesifik antijen (PSA), over kanserinde kanser antijeni-125 (CA 125) ve meme kanserinde MUC-1 testleri (CA 15-3 ve CA 27.29) ile takip yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak hastaliksız kabul edilen olgularda okkült metastazların takibi pratik olarak sadece germ hücreli tümörler ve kolorektal kanser için önerilmektedir; zira meme kanseri için nüks açısından tümör belirteçleri ile takibin sağkalım avantajı gösterilmemiştir.^{16,17}

Mol hidatiform evaküasyonu sonrası HCG düzey takibi de gestasyonel trofoblastik neoplazilerin (GTN) tanısında kritik önem taşımaktadır. Bu hastalarda en az 4 ölçümde 3 hafta veya daha uzun süre içinde HCG platosu persiste ederse, 3 haftadan daha uzun süren HCG yüksekliği olursa ya da 6 ay ya da daha uzun süre HCG yüksek seyrederse, gestasyonel trofoblastik neoplazi tanısı konulabilir. Bu anlamda mol hidatiform evaküasyonu sonrası HCG takibi GTN tanısı için ideal bir belirteç olmaktadır. Bunun nedeni, trofoblastik hastalıkların hemen tamamında HCG'nin yüksek oluşu, küçük tümör için dahi çok sensitif oluşu, mol hidatiform sonrası malign trofoblastik hastalığın % 3-10 gibi sıklıkla görülmesi ve GTN için efektif bir kemoterapinin oluşuyla açıklanmaktadır.¹³

Postoperatif takipte kullanılan önemli belirteçlerden biri de tiroglobulindir (Tg). Tiroglobulin sadece tiroid foliküler hücreleri tarafından üretildiğinden tiroidektomi ve radyoaktif iyot ile total bakiye doku ablasyonu sonrası takipte Tg yüksekliği bakiye tiroid dokusu veya nüks/metastatik tiroid kanseri ile ilişkilendirilebilir. Tg duyarlılığı yüksek TSH düzeyleri varlığında (>30mU/L) daha da artmaktadır. Bu amaçla replasman amacıyla kullanılan T4 kesilir veya rekombinan TSH verilebilir. Yine de yorum yaparken serum Tg konsantrasyonlarının mevcut Tg otoantikörlerinden da etkilenebileceği dikkate alınmalıdır.¹⁸

Sonuç olarak bu derlemede gözden geçirilen alanlar dışında tümör belirteçlerinin kullanılmamalıdır. Ülkemiz-

de ve dünyada tümör belirteçlerinin gereksiz ve aşırı kullanımını söz konusudur. Hedefe yönelik olmayan tümör belirteçlerinin kullanımı sağlıklı kişilerde ve hastalarda ankiyeteye ve yararsız tetkiklere neden olmaktadır.

Kaynaklar

1. US preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendations and rationale. *An Intern Med* 2002; 137: 915-916.
2. Savage P. Tumor markers of unknown primary origin: a clinical perspective. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 1-2.
3. NCCN practice guidelines in Oncology, v 1.2005, on Occult Primary. http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/occult.pdf. Accessed 1 Nov, 2006.
4. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Nisselbaum J, Vugrin D et al. Serum tumor markers in patients with metastatic germ cell tumors of testis. A 10-year experience. *Am J Med* 1983; 75: 29-35.
5. ACOG Committee Opinion. The role of generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1413-1416.
6. Gori S, Porrozzio S, Roila F, Gatta G, De Giorgi U et al. Germ cell tumors of testis. *Crit Rev Oncol Haematol* 2005; 53: 141-164
7. American Joint Committee on Cancer, AJCC cancer staging manual, 6th edition. New York, Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 2009.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687
9. Eng C. The evolving role of monoclonal antibodies in colorectal cancer: early presumptions and impact on clinical trial development. *Oncologist* 2010;15:73-84.
10. Press MF, Finn RS, Cameron D, et al. HER-2 gene amplification, HER-2 and epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and lapatinib efficacy in women with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7861.
11. Bezwoda WR. C-erbB-2 expression and response to treatment in breast cancer. *Med Oncol* 2000; 17: 22-28.
12. Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, et al. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 736.
13. Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a critical review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 225-262.
14. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467.
15. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H et al. 2000 update of recommendation for use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-1878
16. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology 2009. Clinical practice guidelines on the uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3388.
17. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091.
18. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-511.