

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN KLİNİK KULLANIMI; NE ZAMAN İSTEYELİM?

THE CLINICAL USE OF TUMOUR MARKERS, WHEN SHOULD WE WANT THEM?

Dr. Ersin Gürkan DURLU**
Dr. Mehmet TOKAÇ*
Dr. Mesut ÖZDEDEOĞLU*
Dr. Mehmet KILIÇ**
Dr. Abdussamed YALÇIN**

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Genel
Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ersin Gürkan DURLU
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği, Bilkent, Ankara
Tel: 312- 2912525/4510
E-posta: gurkandumlu@gmail.com

ÖZET

Tümör belirteçleri, tümör dokusuna bağlı olarak vücut sıvılarında tespit edilen çeşitli biyokimyasal parametrelerdir. Bu belirteçler ya tümör dokusunun kendisi tarafından ya da tümör dokusunun neden olduğu metabolik değişiminin sonucu olarak vücut sıvılarına salgılanırlar. Ölçülen bu değerler, malign bir oluşumun göstergesi olabilir, ancak kesin sebebi değildir. Bunlar inflamatuvar enfeksiyonlar gibi tamamen benign sebeplerle de salınabilirler. Ancak günümüzde, tümör belirteçleri hakkında, gerek toplumumuzda gerekse de kendi meslektaşlarımız arasında bilgi kirliliği mevcuttur. Bunun da ötesinde, bir hastamız normal check up yani kontrol için kan vermeye bir sağlık kuruluşuna geldiğinde, çoğu meslektaşımızın hiçbir çekincesi olmadan, rutin kan istemleri arasında tümör belirteçlerini cesaretle istedikleri görülmektedir. Amacımız tümör belirteçleri ile ilgili bu bilgi kirliliğini düzeltmek, tümör belirteci nedir, ne zaman istenmelidir, hangi hasta gruplarında istenmelidir gibi sorunlara açıklık getirmek ve hatırlatmaktır.

Anahtar Kelimeler: Laboratuvar, tetkik, tümör belirteci

ABSTRACT

Tumor markers are biochemical parameters that are associated with tumoral tissues and are detected in the body fluids. These markers are secreted into the body fluids, either by the tumoral tissue itself or as a result of the metabolic change that is caused by it. These measured values could be the manifestation of a malignant process, but not necessarily. They could be secreted due to completely benign causes such as inflammatory infections. But recently, there is an information pollution about tumor markers amongst our society and colleagues. Beyond that, we observe that many colleagues can order tumor marker levels without hesitation even for a routine control patient. It is our purpose to correct this information pollution about tumor markers, to clarify and remind problems such as what a tumor marker is, when and for whom to order it.

Key Words: Laboratory, examination, tumor marker

GİRİŞ

Tümör belirteçleri kansere yanıt olarak ya da bazı benign durumlarda hücrelerce sentezlenen ürünlerdir. Tümör belirteçleri normal ya da kanserojen hücreler tarafından sentezlenebilse de tümör dokularından çok daha yüksek miktarlarda sentezlenir. Bu belirteçlere kanda, idrarda, gaitada, tümör dokusunda veya diğer vücut sıvılarında rastlanabilir¹. Bu maddeler genellikle protein yapıdadırlar. Ancak günümüzde DNA'daki ve gen ekspresyonlarındaki değişiklikler de tümör belirteci olarak kullanılmaktadır.

Şimdiye kadar 20'den fazla farklı tümör belirteçleri klinik kullanıma girmiştir. Bunlardan bazıları sadece tek kanseri işaret ederken, bazıları ise iki veya daha fazla kanserde pozitif izlenebilmektedir (Tablo 1). Hiçbir tümör belirteci tek başına tanı koydurucu değildir. Tıbbi olarak bazı durumlar, tümör belirteçlerinin kullanımını kısıtlamaktadır. Çoğu zaman, kanser ile ilişkili

olmayan benign durumlarda da tümör belirteçleri yükselmektedir. Bu belirteçler izole olarak tek bir kanser tipinde yükselmedikleri gibi her tümörün kendine özgü bir belirteci de yoktur.

Tüm tanı testlerinde olduğu gibi tümör belirteçleri klinisyenin şüpheli bir durumla ilgili kaygısını arttırmak ya da azaltmak amacıyla kullanılır. Bu amaçlar arasında yeni bir kanseri, regresyonu ya da nüksü keşfetmek veya buna bağlı riskleri azaltmak yer almaktadır. Bu belirteçler risk taramalarında ve erken tanı yöntemi olarak kullanılabilir^{2,3}.

ERKEN MALİGNİTE TARAMASINDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

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. Ancak günümüze kadar herhangi bir tümör belirteci ile taramanın kansere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir⁴.

Tablo 1: Sık kullanılan tümör belirteçleri

TÜMÖR	MARKER
Kemik	ALP, LDH
Meme	CA 27.29, CA 15-3, CEA, ER/PR, HER-2/neu, CTC
Adrenal	Kortizol
Paratiroid	PTH
Pitüiter	FSH, LH, TSH, Prolaktin
Tiroid	Tiroglobulin, kalsitonin
Kolorektal	CEA, CTC
Karaciğer	AFP
Pankreas	CA 19-9
Prostat	PSA, CTC
Testis	hCG, AFP, LDH
Over	CA 125, hCG, AFP
Hemopoetik	B2 Mikroglobulin, LDH, M-Protein

KANSERİN TANISAL SÜRECİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Doku veya serumdaki tümör belirteçlerinin önemli kullanım alanlarından biri yeni tanı konulmuş kanser has-

tasında kanserin doku orjininin belirlenmesidir. Ancak bu durumda tümör belirteci dokuya özgül olmalıdır. Buna en iyi örnek erkeklerde primeri belli olmayan az differansiye 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 belirlenmediği 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. 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. Tümör belirteçleri kanserin tanısall sürecinde çeşitli durumlarda ayırıcı tanı için de kullanılabilir. Post-menopozal kadınlarda pelvik kitlelerin benign-malign ayırıcı tanısında CA-125 kullanımı önerilmektedir. Premenopozal 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 önerilmektedir⁵.

PROGNOZ TAYİNİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

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 olur⁶.

TEDAVİ SONRASI TAKİPTE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçlerinin onkolojide önemli kullanım alanlarından birisi de tedavi sırasında veya sonrasında tedaviye yanıtı ve yinelemeyi belirlemektir. Özellikle solid tümörler için takipte klinik ve radyolojik prosedürlerin yanı sıra, serum tümör belirteçleri sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin dolaşımdaki karsinoembryojenik antijen (CEA) primer tedavi sonrası tespit edilebilir hastalığı

olmayan kolorektal kanserli bir hastada nüks ya da metastazın klasik bulgu ve belirtilerinden önce yükselmeye başlayabilir⁷. Çok sayıda metaanalize göre CEA düzeyleri nüks/metastatik kolorektal kanser tanısını yaklaşık % 80 sensitivite ve % 70 spesifisite ile koyabilmektedir. Kolorektal kanserin karaciğer metastazı halen cerrahi ile kürrabl 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 önerilmektedir⁸. 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 hastalısız 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^{9,10}.

KLİNİK KULLANIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tümör belirteçlerinin klinik kullanımını bazı faktörler etkilemektedir. Bir tümör belirtecinin kullanımı ve yararlılığının değerlendirilmesi, toplumda bu tümörün görülme prevalansı ve dolayısıyla rahat araştırılabilirliği ile doğru orantılıdır¹¹. Bir belirtecin kullanımında en optimal düzeyde yarar sağlamak için belirtecin işaret ettiği hastalığın toplumda yüksek prevalansta görülmesi ve bu hastalığın etkin bir tedavisinin bulunması gerekmektedir. Bir belirtecin işaret ettiği hastalık üzerindeki isabetini belirlemek için duyarlık (hasta olan bireyleri yakalama) ve özgüllük (hasta olmayan bireyleri ayırma) değerleri kullanılır. Bu formüller aşağıdaki şekillerde görüldüğü gibi hesaplanabilir^{12,13} :

Duyarlık = doğru pozitif /doğru pozitif + yanlış pozitif

Özgüllük = doğru negatif / doğru negatif + yanlış negatif

ROC (receiver operator characteristic) analizleri, duyarlık ve özgüllük değerleri arasında çeşitli değerlerle ölçümler yaparak uygun eşik değerinin belirlenmesinde kullanılır¹³. Yüksek duyarlılık değerleri genellikle tarama amaçlı kullanılan belirteçlerde aranırken, tanıyı doğrulama amaçlı kullanılan belirteçlerin yüksek özgüllüğe sahip olması önem taşımaktadır¹³.

Tümör belirteçlerinin kullanımı ile ilgili iyi tariflenmiş kısıtlamalar bulunmaktadır. Örneğin tümör belirteçlerinin

birçoğu benign ve malign hastalıklarda yükselerek bu durumların birbirinden ayrılmasına imkan verememektedir. Benzer şekilde bu belirteçlerin birçoğu erken hastalığın tanısını koymada güvenilir değildir ve hatta nüks ya da ilerlemiş hastalığı tespit edemeyebilir.

TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN KULLANIMININ ESASLARI VE GELECEĞİ

Tümör belirteçlerinin kullanımı bu tanı ve tedavi sürecinin karmaşasında sadece çok ufak bir kısmı kaplamaktadır. Klinik tedavi sürecinde seçenekler geliştirilmesi ve uygulandıktan sonra etkisinin değerlendirilmesi de ayrı bir kullanım opsiyonudur. Tümör belirteçlerinin kullanım esasları ve gereklilikleri ile ilgili olarak çeşitli zamanlarda farklı konsensuslar oluşturulmuştur. Bunlardan en bilinenleri Birleşik Krallık ve İskoçya'da Sağlık Hizmetleri tarafından jinekolojik kanserlerin erken tanısı için CA-125 taramasıdır¹⁴. Bu tür bildirimlerde tümör belirteçlerinin kullanımının önemi ve gerekliliği hakkında net açıklamalar bulunurken , halen bu belirteçlerin kullanımının zamanlaması hakkında kesin yargılara ihtiyaç duyulmaktadır¹⁵.

An itibariyle herhangi bir tümör belirteci spesifik bir kanser türü için tanı koydurucu değildir. Zaten klinik kullanım esasını tanıyı kolaylaştırmak ve tedavi sonrası takiple vücuttaki tümör yükünün azaldığını izlemek olduğu da bilinmelidir. Yine de yakın gelecekte olası gibi gözükmesine de kansere spesifik belirteçler için çalışmalar devam etmektedir^{16,17}.

SONUÇ

Multidisipliner gruplar tarafından bilimsel literatürün sistematik ve eleştirel değerlendirmesi sonucunda geliştirilen tümör belirteçleri klinik bir rehberdir. Tümör belirteci ölçümleri katkısı tek başına kabul edilemez çünkü ideal olarak, bu tür öneriler kanser hastasının klinik bakımında yer alan (örneğin, tanı ve tedavi) tüm yönleriyle dikkate alınmalıdır. Bu amaçla geliştirilen çeşitli tümör belirteçlerinin nasıl kullanılacağına dair ışık tutan çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Bu belirteçlerle ilgili primer amaç, bunların kullanımının gerekli yaygınlaştırılması ve nasıl kullanılacağı hakkında yerinde ve net bilgilendirilmelerin yapılması olmalıdır. Ülkemizde ve dünyada tümör belirteçlerinin gereksiz ve aşırı kullanımını söz konusudur. Hedefe yönelik olmayan tümör belirteçlerinin kullanımı sağlıklı kişilerde ve hastalarda anksiyeteye ve yararsız tetkiklere neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Catharine Sturgeon. Practice Guidelines for Tumor Marker Use in the Clinic. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1151–1159
2. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Jr., Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456–1466.
3. Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004;41:370–377.
4. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: translating technology to oncology. *J Clin Oncol* 2005;23:1596–1597.
5. ACOG Committee Opinion. The role of generalist obstetriciangynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1413-1416.
6. American Joint Committee on Cancer, AJCC cancer staging manual, 6th edition. New York, Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 2009: 128-130
7. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryogenic antigen of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med*. 1991;115:623–638.
12. Wu JT. Diagnosis and management of cancer using serologic tumor markers. In Henry JB, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 1028–1042.
13. Tetrault, GA. Laboratory statistics. In Henry JB, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 138–147.
14. Price CP, Allard J, Davies G, Dawnay A, Duffy MJ, France M, et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001;38: 188–216.
15. Sturgeon C, Dati F, Duffy, MJ, Hasolzner U, Klapdor R, Lamerz R, et al. Quality requirements and control: EGTM recommendations. *Anti-cancer Res* 1999;19:2791–4.
16. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds. *Tumor markers: physiology, pathology, technology and clinical applications*. 1st Edition, Chicago: AACC Press, 2002:33–63.
17. Sturgeon CM. Tumor markers in the laboratory: closing the guideline-practice gap. *Clin Biochem* 2001; 34:353–9.