

# OVER TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK ÖNEMLERİ

Işık Üstüner\* ❖ Korhan Kahraman\* ❖ Murat Sönmezer\*\* ❖ Sevgi Tezcan\*\*\*

## ÖZET

Tümör belirteçleri, over kanseri olan hastaların tanılarının konması ve izlemlerinde yararlıdır. Görüntüleme çalışmaları ve kombine tümör belirteci kullanılması over kanseri tanısının konmasını kolaylaştırır. Ayrıca CA-125 epitelyal over kanserinde yararlı bir tümör belirteçidir ama spesifitesi tarama testi olarak kullanılması açısından çok düşüktür. CA-125 ölçümü kemoterapiye yanıtı değerlendirmede ve over kanseri olan hastalarda izlemede yararlıdır. Serum Alfa Fetoprotein ( $\alpha$ FP) ve human kor-yonik gonadotropin ( $\beta$ hCG) non-disgerminatöz over germ hücre tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesi ve tedavilerinde çok yararlıdır. Transkripsiyonel profillem ve proteomik teknolojileri tümör belirteci (marker) araştırmasının geleceğini temsil etmektedir. İki boyutlu elektroforez ve kitle spektrometri kombinasyonlarını içermektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör Belirteçleri, Over Kanseri, CA-125, Kanser Taraması

## SUMMARY

### Tumor Markers in Ovarian Cancer

Serum tumor markers are useful in diagnosis and follow-up for patients with ovarian cancer. Imaging studies and using multiple tumor markers are suggested to improve ovarian cancer diagnosis. Besides, CA-125 has shown to be a useful tumor marker in epithelial ovarian cancer, its specificity is too low to be used as a screening test. CA-125 is a useful marker in monitoring chemotherapy response and in the follow-up of patients with histologically proven ovarian cancer. Serum  $\alpha$ FP and  $\beta$ hCG are useful serum tumor markers in the preoperative evaluation and management of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors. The future for tumor marker research is represented by the emerging technologies of transcriptional profiling and proteomics, which include combination of two dimensional electrophoresis with mass-spectrometry.

**Key Words:** Tumor Markers, Ovarian Cancer, CA-125, Cancer Screening

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunoglobulin, veya protein yapısında maddelerdir. Ayrıca tümörle ilişkili antijenler, onkogen ve onkogen ürünlerini de içerebilir (1). İdeal bir tümör belirteci yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı, tümör henüz küçük iken veya hasta asemptomatik iken tümörün tanınmasına ve küratif tedavinin yapılabilmesine olanak sağlamalıdır (2).

## I. Epitelyal Over Kanseri

### 1a. CA-125

CA-125, 200 KD ağırlığında, çölemik epitel derivatiflerinden salgılanan bir glikoproteindir (3). OC 125 monoklonal antikoru kullanılarak serumda radyoimmunoassay ile tanınabilmektedir. CA-125 molekülü normal over dokusu içinde, endometrium, endoserviks ve fallop tüpü epitelinde bulunmaktadır ancak hücre fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Sağlıklı kişilerin %99' unda serum düzeyi 35 U/ml'den, %99.7' snde ise 65 U/ml'den azdır. CA-125 serum seviyesi menstrüel siklusla birlikte değişmektedir. Gebelikte özellikle ilk trimesterde serum düzeyi artmaktadır.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Araştırma Görevlisi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Uzm.Dr.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Profesör

Populasyon taramalarında benign hastalıkların %6'sında pozitiflik (>35 U/ml) bulunmaktadır. Bunlar arasında endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myoma uteri, hepatit, pankreatit, perikardit ve böbrek yetmezliği bulunmaktadır. CA-125 serum seviyesi; pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserde de yükselmektedir (4). Erken evre over kanserinin %50 oranında, ileri evre over kanserinde ise %90 oranında CA-125 seviyesi normal değerlerin üzerinde saptanmaktadır (>35 U/ml) (4). Özellikle seröz tip epitelyal over kanserinde yükselmekle birlikte, müsinöz over kanserlerinin %10'unda yüksek olarak bulunmaktadır. Tümörün histolojik diferansiyasyonuna bağlı olarak da bu oran değişmemektedir (5). Şeffaf hücreli over tümörlerinin %50'sinde CA-125 seviyesi 100 U/ml altındadır (6).

### 1b. Epitelyal Over Kanserinde Tarama

Over kanseri tarama testlerinde kabul edilebilir en düşük pozitif prediktif değer (PPD) % 10'dur ve bu değer 1 kanser tanısı için 10 cerrahi işleme karşılık gelir (7). Over kanseri prevalansı 50 yaş üstü her 100.000 kadında 20'dir ve over kanseri tarama testi % 10 PPD için %99.7 spesifite ve %67 sensitiviteye ihtiyaç duyar (2). Postmenopozal dönemde CA-125'in spesifitesi %99.7'den düşüktür ve bu nedenle CA-125 tek başına over kanseri için tarama testi olarak kullanılamaz. Jacobs ve arkadaşları (8) tarafından yapılan >45 yaşında 22.000 postmenopozal kadının dahil edildiği bir prospektif kohort çalışmada, serum CA-125 >30 U/ml olan asemptomatik kadınlarda over veya tuba kanseri gelişme relatif riski, 1 yıl içinde 35.9 kat ve 5 yıl içinde 14.3 kat arttığı gösterilmiştir. Serum CA-125 >100 U/ml olan asemptomatik kadınlarda over veya tuba kanseri gelişme relatif riski ise 1 yıl içinde 204.8 kat ve 5 yıl içinde 74.5 kat artmaktadır. Tarama yapılan 22.000 kadının 741'inde CA125>30 U/ml bulunmuştur. Bu hastalara transabdominal USG yapılmış ve ortalama 6.8 yıllık takip sonrası 20 over veya tuba kanseri tesbit edilmiştir. Başka bir çalışmada over morfolojisi USG'de normal olarak olarak değerlendirildiğinde, over kanseri için kümülatif risk %0.15 olarak bildirilirken, anormal over morfolojisi izlendiğinde risk %24 olmaktadır (9). Sıralı taramayla veya kombine tümör belirteci ile over kanseri tarama programının performansı

artırılabilir. Sıralı tarama yönteminin kullanıldığı bir çalışmada, postmenopozal 22.000 kadın, kontrol grubu (n =10.977) ve tarama grubu (n=10.958) olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir (10). Tarama grubunda yıllık CA-125 serum düzeyi ölçülmüş ve CA-125>30U/ml olanlara USG yapılmıştır. Ultrasonografik değerlendirmede over hacmi >8.8 ml olan hastalar jinekolojik onkoloji ünitesine konsülte edilmişlerdir. Tarama grubunda 468 kadında CA-125>30 U/ml bulunmuş, 29 hasta jinekolojik onkoloji merkezine gönderilmiş, 6 hastada over veya tuba kanseri saptanmıştır (PPD=%20.7). Yedi yıllık takip sonrası, tarama grubunda ortalama sağkalım 72.9 ay iken kontrol grubunda sağkalım 41.8 ay olarak saptanmıştır. Ancak kansere bağlı ölüm oranlarında her iki grup arasında fark saptanmamıştır. CA-125, USG ve pelvik muayeneyi içeren, genel populasyonda devam eden, geniş katımlı, taramanın mortaliteye etkisi, sağlık ekonomisinde yeri ve hedef populasyonun tanımı sorularına yanıt arayan "United Kingdom Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) ve National Cancer Institute, Prostatic, Lung, Colorectal and Ovarian Cancers (NIH-PLCO)" adlı randomize araştırmaların sonuçları beklenmektedir (11). Günümüzdeki veriler ışığında asemptomatik kadınlarda over kanseri rutin taraması önerilmemektedir (12). Herediter over kanseri riski olanlarda (BRCA I-II mutasyonu) 35 yaşından sonra USG ve CA-125 ile taraması önerilmektedir (12). Yaş, soyağacı analizi, CA-125 ölçümü ve moleküler bilgi temelinde yüksek riskli kadınlarda risk algoritması oluşturmayı amaçlayan araştırmalar devam etmektedir (11).

### 1c. Adneksiyal Kitle Tanısı-CA-125

Seçilen "cut-off" değere bağlı olarak adneksiyal kitlenin benign-malign ayırımında CA-125 ölçümünün sensitivitesi %56-100 ve spesifitesi % 60-92 arasındadır (13). Postmenopozal pelvik kitle saptanan 228 kadının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, benign-malign ayırımında; pelvik muayene %76, transvajinal USG %74, CA-125 ise %77 ("cut-off"=35U/ml) doğruluk oranına sahip olarak bulunmuştur (14). Bu üç testin negatif olduğu olguların hiçbirinde over kanseri saptanmamıştır. Postmenopozal dönemde pelvik kitlesi bulunan kadınlarda CA-125 serum seviyesinin belirlenmesi tanıda değerlidir (15).

Maggino ve arkadaşları (17), pelvik kitlesi olan 385 postmenopozal kadında, CA-125 ve transabdominal USG'nin epitelyal over kanseri tanısında doğruluk oranını araştırmışlardır. USG ve CA-125'in ( cut-off >65U/ml ) over kanseri için sensitivitesi %91.7 ve spesifitesisi % 96.1 olarak bulunmuştur (16). Sonuç olarak postmenopozal pelvik kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde CA-125 ve USG'nin beraber kullanılması güvenilirliği artırmaktadır.

#### 1d. Over kanserinde Prognoz- CA-125

Over kanserinde preoperatif serum CA-125 değerinin prognostik değeri ve erken postoperatif dönemde CA-125 düzeyinde azalma ile rezidü tümör boyutu ilişkisi tartışmalıdır (2). Cerrahi sitoredüksiyon ve asit drenajı CA-125 seviyesini azaltırken, peritoneal hasar ve cerrahi işlem CA-125 seviyesini artırmaktadır. Makar ve arkadaşlarının (18) 687 invaziv epitelyal over kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada, preoperatif CA-125 seviyesinin bağımsız prognostik bir faktör olmadığı, ancak postoperatif CA-125 (cut-off >65U/ml) seviyesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür. Geisler ve arkadaşları (19) ise yüksek preoperatif CA-125 seviyesinin sağkalım süresini azalttığını belirtmişlerdir. Nagele ve arkadaşları (20) ise preoperatif CA-125 serum düzeyini >65U/ml olmasının, preoperatif CA-125 serum düzeyini <65U/ml olmasına göre over kanserine bağlı ölüm riskini 6.37 kat artırdığını belirtmişlerdir.

Preoperatif CA-125 seviyelerinin optimal sitoredüksiyonu öngörebileceği öne sürülmüştür. Preoperatif CA-125 serum düzeyi <500 U/ml olan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranları %73 iken, 500 U/ml'nin üstünde olan hastalarda %22'dir (21,22).

Kemoterapi sırasında serum CA-125 değişimi prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kemoterapi sırasında CA-125'in yarılanma süresi tek başına bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Kemoterapi sırasında düşüş hızı kemoterapiye yanıt ve sağkalım ile yakından ilişkilidir (2). Kemoterapi öncesi CA-125 değeri ve kemoterapi sırasında CA-125'in yarılanma süresinin, prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada, kemoterapi öncesi CA-125 seviyesinin prognostik değeri olmadığı ancak kemoterapi sırasında CA-125 yarılanma süresi >20gün olan

hastaların, CA-125 yarılanma süresi < 20 gün olan hastalara oranla 3.2 kat artmış progresyon oranına sahip olduğu belirtilmiştir (23). Üç kemoterapi kürü sonrası yükselen CA -125 seviyesi kötü prognozla ilişkilidir (24). Gadducci ve arkadaşları (25), 71 ileri evre epitelyal over kanseri hastası üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, başlangıç sitoredüktif cerrahi sonrası paclitaxel/ platinum bazlı kemoterapi alan hastalarda CA-125 yarı ömrünün, kemoterapiye yanıt, hastalısız sağkalım ve tüm sağkalıma etkisini araştırmışlardır. Kemoterapinin ilk siklusu öncesi CA-125> 35U/ml olan hastalarda, CA -125 yarılanma süresi <14 gün ise, daha uzun yarılanma süresi olan hastalara göre; 3.3 kat daha fazla tedaviye tam yanıt şansı ve 3.1 kat daha az ölme riski olduğunu bildirmişlerdir. İlk kür kemoterapiden sonra CA-125 düzeyinde %30 azalma, üçüncü kürden sonra da negatifleşme ideal kemoterapi yanıtı olarak kabul edilmektedir (26). Bu nedenle kemoterapiye başlamadan önce, periyodik olarak kemoterapiler sırasında ve ikinci bakış cerrahisinden hemen önce CA -125 düzeyi belirlenmelidir.

#### 1e. Over Kanseri Monitorizasyonu

CA -125 düzeyindeki değişimler; olguların %87-94'ünde over kanserinin regresyon, stabilite ve progresyonuyla koreledir (26). İkinci bakış cerrahisi sırasında yükselen CA -125 değerleri persiste eden hastalığı işaret etmekle birlikte, ikinci bakış sırasında saptanan normal bir CA-125 serum düzeyi negatif veya pozitif ikinci bakış bulguları ile ilişkili olabilir (26). İkinci bakış cerrahisi negatif bulunan hastaların %2'sinde operasyon öncesi CA-125 düzeyi yüksek, mikroskopik tümör bulunanların %21'inde yüksek ve makroskopik tümör bulunanların ise %74'ünde yüksektir. Over kanserli olgularının % 56-94'ünde rekürens klinik tanısından ortalama 3-5 ay önce CA-125 yükselmeye başlar (26). Rustin ve arkadaşları (27, 28) birinci-sıra kemoterapi sonrası, CA-125'te iki katına yükselmenin (>30 U/ml'den sonra) relaps için prognostik olduğunu belirtmişlerdir.

CA-125 yükselmesi bazı hastalarda tümör yükünü tam göstermez ve CA-125 yükselmesi ile hastalığın klinik nüksü arasında aylar ve bazen de yıllar geçebilir. CA-125 yüksekliğini yorumlayarak nüksün gerçek zamanlamasını yapmak güçtür (29). Hastaların %70'inde, CA-125 yükseldikten sonraki ilk 4 ayda nüks olur. Erken tanı ile tümör

yükü artmadan tedaviye başlanır ve kanserin yayılmasıyla ortaya çıkacak olan asit, obstrüksiyon ve ağrı önlenmiş olur. Ancak erken başlanan tedavinin sağkalım üstünlüğü yarattığına ilişkin kesin veri yoktur. Buna ek olarak nüks hastalıkta şifa şansı düşüktür ve hastalar geri kalan yaşamları boyunca, daha fazla kemoterapi alacaklar ve daha fazla toksisite riski ile karşı karşıya kalacaklardır. Hastalara, CA-125 yükselmesinde ek tedavi verilmeyecekse, klinik bulgu veya semptom çıkıncaya kadar CA-125 takibine gerek yoktur. Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC/EORTC) çalışması birinci-sıra kemoterapi sonrası komplet remisyondaki over kanserli hastalarda, CA-125 takibinin değerini ortaya koyacaktır. Bu hastalar, CA-125'te iki katına yükselme saptandığında (CA-125>30 U/ml'den sonra) randomize edilerek bir gruba 4 hafta içinde erken tedavi başlanmakta, diğer gruba ise klinik relaps saptandığında tedavi başlanmaktadır (29).

### II. CA 15.3, CA 19.9 ve CA 72.4

Gadducci ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada, 90 epitelyal over kanserli ve 254 benign overyan patolojisi olan hastada CA 15-3, CA 19-9 ve CA 72-4 preoperatif olarak ölçülmüştür. Epitelyal over kanseri tanısı için sırasıyla; CA 19-9'un ("cut-off", 40 U/ml) sensitivitesi % 35.6, spesifitesi % 81.1, CA 15-3'ün ("cut-off", 32 U/ml) sensitivitesi % 57.1, spesifitesi % 93.9 ve CA 72-4'ün ("cut-off", 3.8 U/ml) sensitivitesi % 70.2, spesifitesi ise %91.8 olarak

bulunmuştur (5). CA 19.9, müsinöz tip over karsinomu için yüksek sensitivite taşımaktadır. Epitelyal over kanserli hastaların % 35.6'sında CA 19-9 > 40U/ml bulunmuştur ve bunların % 83.3'ü müsinöz histolojik tip over kanseridir.

CA-125 ve CA 72.4'un beraber kullanımının, postmenopozal dönemde adneksiyel kitlelerin preoperatif ayırıcı tanısında CA125' in güvenilirliğini artırmamaktadır (2). Yapılan bir çalışmada, CA 19.9, CA 15.3 ve CA 72.4'un serum düzeylerindeki değişimlerin hastalığın süreciyle sırası ile % 76.3, %71.3 ve %76 oranında ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). CA-125 klinik süreç ile diğer tümör belirteçlerinden daha fazla korelasyon göstermektedir. CA-125 seviyesi yüksek hastalarda, CA 19-9, CA 15-3 ve CA 72-4 tümör belirteçlerinin düzeyinin ölçülmesi over kanseri monitorizasyonunda ek yarar sağlamamaktadır (26).

### III. Diğer Tümör Belirteçleri

Epitelyal over kanserlerinde kullanılan diğer tümör belirteçleri araştırma safhasındadır (Tablo 1). "Lipid associated sialic acid" (LASA), CA-125'e göre daha ucuz olması bakımından avantajlıdır. NB/70 K, CA-125'in aksine müsinöz tümörler dahil bütün tip over tümörlerinde yükselen bir belirteçtir ve histoloji ve diferansiyasyonla ilgisi yoktur. Over kanseri monitorizasyonunda LASA ve NB /70K sensitivite ve spesifiteleri, CA-125'ten düşüktür ve monitorizasyonda bu üç belirtecin kombine kullanımı ek yarar getirmemektedir (30).

**Tablo 1.** Epitelyal Over Kanserlerinde Diğer Tümör Belirteçleri

Lipid associated sialic acid (LASA)	İnhibin
NB / 70 K	İnterlökin-6 (IL-6)
Tissue polypeptide antigen (TPA)	Makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCS-F)
Cancer associated serum antigen (CASA)	İmmunosüpresif asidik protein (IAP)
OVX1	Fas-Fas ligand sistemi (sFas)
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Human kallikrein 10 (hK-10)
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	İdrar gonadotropin fragmanları (UGF)

Bir değer belirteç "tissue polypeptide antigen" (TPA) sensitivitesi, ileri evre over tümörlerinde ve hücrel diferansiyasyonun artması ile yükselmektedir (31). Spesifite ve sensitivitesi CA-125'e göre düşüktür. TPA serum seviyesinin adneksiyal kitlelerin benign-malign ayırımında değeri yoktur (31). Plazminojen aktivasyon sistemi kanser invazyon ve metastazında anahtar rol oynamaktadır. TPA serum seviyesinin over kanserli hastalarda preoperatif yüksekliği kötü prognoz ve sağkalım oranlarında azalma ile ilişki göstermektedir (32).

"Cancer associated serum antigen" (CASA) adneksiyal kitle benign malign ayırımında sensitivitesi %38 ve spesifitesi % 86 olarak bildirilmiştir (33). Over kanserinin preoperatif tanısında ve postoperatif takibinde CASA ve CA-125 benzer özelliklere sahiptir (34).

CA-125 serum seviyesinin (<35 U/mL) yükselmediği over tümörlü hastaların %67'sinde OVX1 (İnsan over kanseri hücre dizilerine karşı oluşan monoklonal antikor) serum düzeyi (> 12.1 U/mL) yüksek bulunmuştur (35). Buna benzer olarak CA-125 seviyesi normal olan over kanserli 25 hastanın 14'ünde makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCS-F) (> 3.5 ng/mL) yüksek bulunmuştur (36). MCS-F sekresyonu tümör agresifliği ile koreledir (36). Ancak CA-125, OVX1 ve MCS-F over kanseri tarama amaçlı kombine kullanımının, CA-125'in tek başına kullanımına üstünlüğü yoktur (35). Normal CA-125 düzeyine rağmen pozitif ikinci bakış operasyonu bulguları olan 41 hastanın %32'inde OVX1 düzeyleri (>10.5 U/mL) yüksek rapor edilmiştir. İlk kemoterapiden sonra serum OXV1 düzeylerinin yüksek olarak seyretmesi CA-125 serum düzeyleri normal olsa bile onkoloğu over tümörünün persistansı konusunda uyarıcıdır (37).

Artmış sitokin düzeyleri, örneğin interlökin-6 (IL-6) ve immunosüpresif asidik protein (IAP), over kanserli hastalarda genellikle yüksek olarak saptanmaktadır. IL-6 tek başına sağkalım için anlamlı prognostik değer taşımamaktadır (38). Preoperatif IAP düzeyleri ile evre, histolojik tip, diferansiyasyon düzeyi, postoperatif rezidüel hastalık ve kemoterapiye cevap arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak serum IAP ve tüm sağkalım arasında istatistiksel bir korelasyon bulunmaktadır (39).

Fas-Fas ligand sistemi (sFas), insan kallikrein 10 (hK-10) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) araştırma safhasındadır. sFas apoptoz indüksiyonunda görev almaktadır. Konno ve arkadaşları 24 sağlıklı kadın ve 18 over karsinomlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada anlamlı olarak artmış sFas düzeyi gözlemlenmiştir (40). Yüksek sFas düzeyi sağkalımı azaltmaktadır. VEGF düzeyleri asit varlığında anlamlı derecede yükselmektedir (41). Bu nedenle VEGF'ün tümör progresyonu ve asit patogenezinde biyolojik rolü olduğu düşünülmektedir. İleri evre hastalığı olanlarda, preoperatif VEGF düzeyleri ile kemoterapi yanıtı ve sağkalım açısından ilişki izlenmemektedir (42).

hK-10 over dokusundan salgılanan bir serin proteazdır. Over kanseri tanısı için sensitivitesi %54 olarak (cut-off 700 ng/l) bulunmuştur ve CA-125 negatif over kanseri hastalarının %35'inde serum seviyesi yükselmektedir (43). Artmış hK-10 serum düzeyi over kanserine bağlı ölüm riski ve relapsla ilişkilidir (43).

#### IV-Germ hücreli over tümörleri

Tümör belirteçleri non-disgerminatöz over hücre tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Germ hücreli tümörlerin hepsi, tedavi sırasında ve sonrasında seri tümör belirteçleri ile monitorize edilmelidir. Ancak bu belirteçler spesifik değildir. Tanı için laparotomi ve histopatolojik inceleme şarttır. Hastalarda operasyon öncesi kan alınıp saklanmalı, ameliyatta tanı aynı şekilde germ hücreli tümör çıkarsa o zaman belirteçler çalışılmalıdır (44).

Alfa fetoprotein ( $\alpha$ FP), her zaman endodermal sinus tümörleri, sıklıkla embriyonel karsinoma ve poliembriyoma ve bazen immatur teratomlar tarafından üretilen onkofetal bir glikoproteindir (44). 500 $\mu$ g/L'nin üstündeki değerler nadiren benign hastalıklar ile ilişkilidir (45). Karaciğer tümörleri, bazı gastrik, pankreatik, kolon ve bronş kanserlerinde  $\alpha$ FP yükselmektedir. Gebelik, benign karaciğer hastalıkları ve ataksia telanjiektazide de yükselme görülmektedir (45). Human koryonik gonadotropinin ( $\beta$ hCG)  $\beta$  ünitesi, koriokarsinomda, embriyonel karsinomda, poliembriyoma ve koriokarsinomatöz elemanlar içeren mikst germ hücreli tümörlerde artmıştır (46).  $\beta$ hCG ayrıca %50 oranında pankreas, %10 oranında meme, % 5 oranında akciğer, % 20 oranında mide

ve % 20 oranında da karaciğer kanserinde yüksek bulunmaktadır. Gebelik, kronik renal yetmezlik ve sistemik lupus eritamatozitte  $\beta$ hCG seviyesi artmaktadır (47). Germ hücreli lokalize tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası tümör belirteçlerinin fizyolojik yarı ömürlerinden daha yavaş bir azalma ( $\alpha$ FP<6 gün,  $\beta$ hCG< 1 gün) rezidü veya tümör rekürrensine işaret eder (45). Primer kemoterapi tedavisi alan germ hücreli tümörü olan hastalarda, tümör belirteçlerindeki düşüş, kemoterapiye cevabı yansıtır. Kemoterapi sırasında  $\alpha$ FP ve  $\beta$ hCG düzeylerinde yavaş düşüş ( $\alpha$ FP yarı ömrü> 6-7 gün,  $\beta$ hCG yarı ömrü> 3.5-4 gün) tümör relapsına işaret eder (48). Kemoterapinin başlangıcındaki  $\alpha$ FP düzeyinde geçici yükselme özellikle büyük hacimli germ hücreli tümörde, tedaviye bağlı karaciğer disfonksiyonuna veya nekrotik hücrelerden salınımına bağlı olabilir (49). Endodermal sinus tümürlü hastada kemoterapi sırasında  $\alpha$ FP değerinde düşme izlenirken görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutunda artma saptanırsa, olgunun mikst germ hücreli tümör olasılığı (immatür teratom komponenti) düşünülmelidir (50). Germ hücreli tümörlerde ikinci bakış cerrahisinin yeri sınırlıdır. Endodermal sinus tümörlerinde  $\alpha$ FP yükselmesi olmadığı zaman ikinci bakış değerlendirmesinin rezidüel tümörü göstermediği belirtilmiştir (51). Cerrahi ikinci bakış, artmış  $\alpha$ FP değerleri olanlarda veya şüpheli BT bulguları olanlara saklanmalıdır.

Laktik dehidrogenaz (LDH) bir glikolitik enzimdir. Disgerminomlu bazı hastalarda yüksek olarak bulunmakta ve LDH'nin seri ölçümleri kemoterapiye yanıt ve rekürrenslerin saptanmasında yarar sağlamaktadır (52). LDH epitelyal over kanserlerinde de artar ama disgerminomda asıl artan LDH-1 ve LDH-2 fraksiyonlarıdır.

#### V. Granüloza Hücreli Over Tümörleri

Overin granüloza hücreli tümörleri temel olarak östrojen salgırlar ancak hastaların sadece 1/3'ünde estradiol serum seviyesi yüksek bulunmaktadır ve küçük hacimli tümörlerde genelde estradiol seviyesi yükselmemiştir. Bu nedenle östrojenin tümör belirteci olarak güvenilirliği azdır (53). Overin granüloza hücreli tümörlerinde inhibin  $\alpha$ , betaA ve betaB alt ünitelerine spesifik immün boyanma gösterilmiştir (54). Serum inhibin düzeyi tümör miktarını yansıtmaktadır ve ölçümü izlem ve kemoterapiye yanıtın

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Boggess ve arkadaşları inhibin düzeylerinin, relapsın ortalama 11.5 ay (7-20 ay) öncesinden yükseldiğini ortaya koymuşlardır (55). Inhibin  $\alpha$  alt ünitesini üreten granüloza hücreli tümörlerde, inhibin immün negatif tümörlere göre daha iyi prognoz olduğu gözlenmiştir (55). Granüloza hücreli tümörlerin ilk tanıdan sonra rekürrens göstermeye yatkınlıkları olduğu için seri fizik muayene ve tümör belirteci (inhibin ve östrojen) kullanılarak izlem yapılmalıdır (53).

#### Gelecek

Epitelyal over kanserli kadınların doku ve serumlarında yüksek miktarlarda eksprese olan gen ve proteinleri ortaya koyan HDAH (High Density Assay Hybridization) ve SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) gibi yeni teknolojiler kullanılmaktadır. HDAH kanserle ilişkili genleri, SEREX immün tarama ise immün cevap oluşturan kanserle ilgili proteinleri ortaya koymaktadır (7).

Tümör belirteci araştırmaları gelecekte transkripsiyonel profillemeye ve proteomikler gibi teknolojiler ile şekillenecektir. Kombine belirteç kullanımı ve genişletilmiş analizlerle sensitivite geliştirilebilecektir. Özellikle proteomik teknolojisi gelecekte ideal tümör belirteci olmaya adaydır. Bir organdaki malign değişiklikler serumdaki proteomik örneklerle yansiyabilir. Petricoin ve arkadaşları, 116 serum örneğinde bu teknolojiyi kullanarak tüm 50 over kanserli hastada doğru teşhise ulaşmışlardır (56). Bu hastaların 18'i evre I kanserdir. Nonmalign hastalıkları olan veya sağlıklı hastalarda ise 66 olgunun 63 ünü kanser değil olarak teşhis etmişlerdir. Sonuç over kanseri tanısında %100 sensitivite ve %95 spesifisite ve % 94 pozitif prediktif değerdir. Bioinformatik araçların kullanımı ve proteomik profillemeye kombinasyonu over kanseri taramasında etkin bir yöntem olmaktadır.

#### SONUÇ

Jinekolojik malignitelerde ideal tümör belirteçleri örneğin  $\alpha$ FP ve  $\beta$ hCG sadece nadir disgerminomatoz over germ hücreli tümörlerinde tespit edilmiştir. CA-125 epitelyal over kanserinde kullanılan bir tümör belirtecidir. Tüm epitelyal over kanserlerinin %80'inde yüksek olarak saptanmaktadır, ancak erken evre over kanserlerinin

%50'sinde yükselmektedir. CA-125 seviyesi 35 U/mL olarak alındığında yeterli sensivitede bir tarama aracı olarak kullanılamadığı için transvajinal USG gibi bir yöntemle kombinasyonu genelde gerekmede bu da kitle taramalarında maliyet problemi getirmektedir. Rutin over kanseri taraması Türkiye günümüz şartlarında mümkün olmamakta, tarama eğer önerilecekse sadece yüksek riskli seçilmiş olgulara mümkün olabilmektedir.

CA-125, preoperatif overyan kitlenin

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Diğer önemli kullanım alanları ise over kanseri tedavisinde kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi ve preoperatif olarak yüksek bulunmuş ve cerrahi tedavisi yapılmış hastalarda normalin iki katına yükselmesi ile radyolojik ve klinik olarak saptanabilir duruma gelmesinden çok önce rekürrensi % 98 spesifiteyle belirleyebilmesidir.

**KAYNAKLAR**

1. Maggino T, Gadducci A. Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:64-9
2. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004;58:24-38
3. Guppy AE, Rustin GJ. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist* 2002;7:437-43
4. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA-125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12
5. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C ve ark. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-54
6. Vang R, Whitaker BP, Farhood AI ve ark. Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:252-9
7. Urban N. Specific keynote: ovarian cancer risk assessment and the potential for early detection. *Gynecol Oncol* 2003;88:75-9
8. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP ve ark. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA-125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355-8
9. Menon U, Talaat A, Jeyarajah AR ve ark. Ultrasound assessment of ovarian cancer risk in postmenopausal women with CA125 elevation. *Br J Cancer* 1999;80:1644-7
10. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N ve ark. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10
11. Jacobs IJ. Discussion: Ovarian Cancer Screening. *Gynecol Oncol* 2003;88:80-3
12. Creasman W. Ovarian cancer screening. *ACOG Clinical Review* 1997;2:1-4
13. Soper JT, Hunter VJ, Daly L ve ark. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990;75:249-54
14. Schutter EM, Kenemans P, Sohn C ve ark. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA-125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer* 1994;74:1398-406
15. ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:235-8
16. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V ve ark. Prospective multicenter study on CA-125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-23
17. Morgante G, la Marca A, Ditto A ve ark. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:524-7
18. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J ve ark. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA-125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:1002-10
19. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM ve ark. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 1996;41:140-2
20. Nagele F, Petru E, Medl M ve ark. Preoperative CA-125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:259-64
21. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V ve ark. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-31



22. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:583-5
23. van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL ve ark. Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;30:307-12
24. van Dalen A, Favier J, Burges A ve ark. Prognostic significance of CA-125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000;79:444-50
25. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A ve ark. The predictive and prognostic value of serum CA-125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:131-6
26. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M ve ark. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-60
27. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK ve ark. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA-125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7:361-4
28. Rustin GJ, Nelstrop A, Stilwell J ve ark. Savings obtained by CA-125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group. *Eur J Cancer* 1992;28:79-82
29. Guppy AE, Rustin GJ. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist* 2002;7:437-43
30. Petru E, Sevin BU, Averette HE, ve ark. Comparison of three tumor markers--CA-125, lipid-associated sialic acid (LSA), and NB/70K in monitoring ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;38:181-6
31. Zygmunt A, Markowska J, Fischer N. Significance of tissue polypeptide specific antigen (TPS) in diagnosis and monitoring of treatment in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:484-6
32. Borgfeldt C, Bendahl PO, Ferno M ve ark. High preoperative plasma concentration of tissue plasminogen activator (tPA) is an independent marker for shorter overall survival in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:112-7
33. Sehoul J, Akdogan Z, Heinze T ve ark. Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res* 2003;23:1115-8
34. Oehler MK, Sutterlin M, Caffier H. CASA and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 1999;19:2513-8
35. van Haaften-Day C, Shen Y, Xu F ve ark. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer* 2001;92:2837-44
36. Xu FJ, Ramakrishnan S, Daly L ve ark. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1356-62
37. Xu FJ, Yu YH, Daly L ve ark. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993;11:1506-10
38. Scambia G, Testa U, Benedetti Panici P ve ark. Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;71:354-6
39. Scambia G, Foti E, Ferrandina G ve ark. Prognostic role of immunosuppressive acidic protein in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1606-10

40. Konno R, Takano T, Sato S ve ark. soluble fas level as a prognostic factor in patients with gynecological malignancies. *Clin Cancer Res* 2000;6:3576-80
41. Sönmezer M, Gungor M, Ensari A ve ark. Prognostic significance of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer: in association with transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:82-8
42. Gadducci A, Ferdeghini M, Fanucchi A ve ark. Serum preoperative vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian cancer: relationship with prognostic variables and clinical outcome. *Anticancer Res* 1999;19:1401-5
43. Luo LY, Katsaros D, Scorilas A ve ark. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003;63:807-11
44. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T ve ark. Kobayashi I, Ohta M, Arii Y. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-6
45. Schneider DT, Calaminus G, Gobel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:11-26
46. Takemori M, Nishimura R, Yamasaki M ve ark. Ovarian mixed germ cell tumor composed of polyembryoma and immature teratoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:260-3
47. Hubinont C, Doutrelepont JM, Vanherweghem JL ve ark. Comparison of human chorionic gonadotropin and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in nonpregnant patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1986;43:149-50
48. Gerl A, Lamerz R, Clemm C ve ark. Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? *Clin Cancer Res* 1996;2:1565-70
49. Germa JR, Llanos M, Tabernero JM ve ark. False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer* 1993;72:2491-4
50. Ravi R. Growing teratoma syndrome. *Urol Int* 1995;55:226-8
51. Davidoff AM, Hebra A, Bunin N ve ark. Endodermal sinus tumor in children. *J Pediatr Surg* 1996;31:1075-8
52. Pressley RH, Muntz HG, Falkenberry S ve ark. Serum lactic dehydrogenase as a tumor marker in dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1992;44:281-3
53. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9
54. McCluggage WG, Maxwell P, Sloan JM. Immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumors with monoclonal antibody against inhibin. *Hum Pathol* 1997;28:1034-8
55. Boggess JF, Soules MR, Goff BA ve ark. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;64:64-9
56. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA ve ark. Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359:572-7