

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ: BİYOKİMYASAL YAKLAŞIM

Prof. Dr. Erdiñ DEVRİM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya AD

devrim@ankara.edu.tr

Tümör Belirteçleri

- Tümör veya oluşan tümöre karşı vücudun diğer dokuları tarafından üretilen, tümörlü dokuyu sağlam dokudan ayırt etme veya tümörü saptamak amacıyla kullanılan ve kan, vücut sıvıları veya doku örneklerinde ölçülebilen maddelerdir.
- Daha yalın bir ifadeyle, kanserli dokudaki hücreler ve/veya yanıt olarak diğer hücreler tarafından üretilen moleküllerdir.
- Kimyasal, immünolojik veya moleküler biyolojik yöntemlerle kalitatif ya da kantitatif olarak ölçülürler.
- Bazı tümör belirteçleri tek bir tümör tipi ile ilişkili olmakla birlikte çoğu birden çok kanser türü ile ilişkilidir.

İdeal Tümör Belirteci

- Klinik olarak ideal bir tümör belirteci belli bir kanser tipine özgü ve erken evrede veya tarama sırasında küçük bir tümörü belirleyebilecek duyarlılıkta olmalıdır (tanısal özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek).
- ***Henüz hiçbir tümör belirteci bu tanıma uymamaktadır!***
- Çok az sayıda belirteç belli bir kanser türüne özgüdür; *tümöre özgü belirteç.*
- Çoğu belirteç aynı dokunun farklı tümör tiplerinde görülebilmektedir; *tümörle ilişkili belirteç.*

Tarihçe

- 1846.....Bence Jones proteini
- 1928.....Ektopik hormon sendromu
- 1930.....hCG
- 1932.....ACTH
- 1949.....Kan grubu antijenleri ile ilgili gelişmeler
- 1959.....İzoenzimler
- 1963.....AFP
- 1965.....CEA
- 1969.....Onkogenler
- 1975.....Monoklonal antikolarlar
- 1980.....Onkogen problemleri ve transfeksiyon
- 1985.....Baskılayıcı genler
- 2001.....Genomik ve proteomik, mikroarray ve kütle spektrometri kullanımı, multiparametrik analizler, vb.

Tümör Belirteçleri

- Enzimler (PSA, NSE, LD)
- Hormonlar (hCG)
- Onkofetal antijenler (AFP, CEA)
- Karbonhidrat yapılı belirteçler (CA 125, CA 15-3)
- Kan grubu antijenleri (CA 19-9, CA 72-4)
- Proteinler (β_2 -mikroglobulin)
- Reseptörler (ER, PR)
- Genler (onkogenler, tümör baskılayıcı genler)

Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanım Amaçları

- Kanser taraması
- Kanser veya spesifik kanser tipinin saptanması (tanı)
- Prognozun değerlendirilmesi
- Hastanın tedaviye vereceği potansiyel yanıtın tahmin edilmesi

Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanım Amaçları

- Tümör evrelemesi
- Rekürrensin veya remisyonun saptanması
- Cerrahi girişim, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmış hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesi (kanser tedavisinin etkinliğinin izlenmesi)
- Tümörün lokalizasyonuna yönelik radyoterapiyi yönlendirmek

Yaygın olarak kullanılan tümör belirteçleri

Tümör belirteci	Kullanım alanı
Prostat spesifik antijen (PSA)	Prostat kanseri
CA 125	Over kanseri
Alfa-fetoprotein (AFP)	Hepatosellüler kanser, germ hücreli kanser
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	Kolorektal, mide, pankreas, akciğer ve meme kanseri
CA 19-9	Pankreas kanseri, kolanjiokarsinom
hCG	Koriyokarsinom, testis kanseri
CA 15-3	Meme kanseri
CA 72-4	Kolorektal kanser, over kanseri
B ₂ -mikroglobulin	Multipl miyelom ve lenfoma

Tümör belirteçlerinin artışına neden olan kanser dışı durumlar

Tümör belirteci	Kanser dışı artış nedeni
PSA	BPH, prostatit, meme kisti, heterofil antikor
CA 125	Hepatobiliyer hastalıklar, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, heterofil antikor
AFP	Hepatobiliyer hastalıklar, pnömoni, gebelik, heterofil antikor
CEA	Hepatobiliyer hastalıklar, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, otoimmün hastalıklar, heterofil antikor
CA 19-9	Hepatobiliyer hastalıklar, böbrek yetmezliği, heterofil antikor
hCG	Böbrek yetmezliği, gebelik, heterofil antikor
CA 15-3	B ₁₂ vitamini eksikliği, böbrek yetmezliği
CA 72-4	Hepatobiliyer hastalıklar, böbrek yetmezliği, pankreatit
B ₂ -mikroglobulin	Böbrek yetmezliği, otoimmün hastalıklar

Tümör Belirteçlerinin Kullanımı için Kalite Gereklilikleri

- Pre-analitik gereklilikler
 - Tümör belirtecinin seçimi
 - Örnek türü
 - Örnek alma zamanı
 - Örnekle ilgili işlemler

Tümör Belirteçlerinin Kullanımı için Kalite Gereklilikleri

- Analitik gereklilikler
 - Yöntem standardizasyonu
 - Sonuçların karşılaştırılabilirliği
 - İç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirme
 - interferanslar

Tümör Belirteçlerinin Kullanımı için Kalite Gereklilikleri

- Post-analitik gereklilikler
 - Referans aralıkları
 - Yorumlama
 - Tümör belirteci sonucunun raporlanması

Tümör belirteçleri: biyolojik ve analitik varyasyon

TEST ADI	CVa (%)	CVi (%)	FARK KONTROL (\approx % +/-)	TOPLAM HATA (%)
AFP	5,5	12,2	35	21,9
CA 125	4,5	24,7	65	35,4
CA 15-3	3,8	6,1	18	20,8
CA 19.9	3	16	45	46,03
CEA	4,4	12,7	37	24,7
Total PSA	4,68	18,1	50	33,6

Tümör belirteçleri: yarılanma ömürleri

- Total PSA \approx 2 gün
- hCG \approx 24 saat
- AFP 5-7 gün
- CA 125 \approx 5 gün

NACB KILAVUZLARININ TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN UYGUN KULLANIMLARI İÇİN ÖNERİLERİ



Prostat kanseri: serum belirteçleri

➤ Total PSA

- Tarama önerilmemekte
- Erken tanı (RM ile)
- Erken tanı (yaşa özgü referans aralığı) ??
- Evreleme/prognoz
- Sürveyans/izlem

➤ Serbest PSA (%)

- Total PSA 4-10 $\mu\text{g/L}$ arasında ve RM negatif ise önemli

Kolorektal kanserler: serum belirteçleri

➤ CEA

- Prognoz
- Rezeksiyon sonrası sürveyans
- İleri hastalıkta tedavi izlemi

➤ CA 19-9

- Prognoz
- Rezeksiyon sonrası sürveyans
- İleri hastalıkta tedavi izlemi

Meme kanseri: serum belirteçleri

➤ CA 15-3 / CA 27.29

- Cerrahi sonrası sürveyans (hastalık belirtisi olmayan hastalarda)
- İleri hastalıkta tedavi izlemi
- Prognoz belirleme (cerrahi öncesi yüksek düzeyler kötü [> 30 U/L])

➤ CEA

- Cerrahi sonrası sürveyans (hastalık belirtisi olmayan hastalarda)
- İleri hastalıkta tedavi izlemi (özellikle CA 15-3 yüksek değilse)
- Prognoz belirleme (cerrahi öncesi yüksek düzeyler kötü)

* *Tedaviye yanıtın öngörülmesi için ER, PR ve HER-2 belirlenmeli.*

Testis kanseri: serum belirteçleri

- **Alfa-fetoprotein**
 - Tanı
 - Prognoz/evreleme
 - İzlem/sürveyans
- **hCG**
 - Tanı
 - Prognoz/evreleme
 - İzlem/sürveyans
- **Laktat dehidrojenaz**
 - Prognoz/evreleme

Akciğer kanseri: serum belirteçleri

- **CEA** (*küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri için*)
 - Ayırıcı tanı
 - Cerrahi sonrası sürveyans
 - İleri hastalıkta tedavi izlemi
 - Rekürrensin belirlenmesi
- **NSE (nöron-spesifik enolaz)** (*küçük hücreli akciğer kanseri için*)
 - Ayırıcı tanı
 - Cerrahi sonrası sürveyans
 - İleri hastalıkta tedavi izlemi
 - Rekürrensin belirlenmesi

Over kanseri: serum belirteçleri

➤ **CA 125**

- Pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında
- Kemoterapinin izleminde
- Rekürrensin belirlenmesinde
- Prognoz

➤ **HE4** (*Bkz. Prof. Dr. Z. Günnur DİKMEN'in sunumu*)

SONUÇ

- Günümüzde tümör belirteçleri yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.
- Ancak, tümör belirteçlerinin hem analizleri hem de yorumlanmaları ile ilgili sorunlar bulunmaktadır.
- En önemlisi; tümör belirteci olarak kullanılan moleküller aynı organın kötü huylu tümörlerinin yanı sıra neoplastik olmayan durumlarda da artabilmektedir.
- **Tüm bu nedenlerle, tümör belirteçleri güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda, klinik bulgu ve diğer tanı ve izleme yönelik araçlar eşliğinde dikkatle kullanılmalıdırlar.**

KAYNAKLAR

- Sokoll LJ, Rai AJ, Chan DW. Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER, Burns DE (Eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, fifth edition, Elsevier, 2012.
- Çevirenler: Serdar MA, Doğan HO. Tümör belirteç analizlerinde problemler. Çeviri editörü: Turhan T. *Tıbbi Laboratuvarıda Doğru Sonuç*, Palme Yayıncılık, 2015.
- Sturgeon CM, Diamandis EP. Use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines 2009*.
- Sturgeon CM, Diamandis EP. Use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines 2009*.
- Sturgeon CM, Diamandis EP. Use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *NACB Laboratory Medicine Practice Guidelines 2010*.
- <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER!..

24

