

TÜMÖR MARKERLERİ

Sabahattin Muhtaroglu*, Hatice Pasaoğlu**

Özet: Biyokimyasal laboratuvar testleri,kanser hastalarının değerlendirilmeside yardımcı olmaktadır.Birçok kanser türünde çeşitli izoenzimler (prostatik asit fosfataz ,nöron spesifik enolaz),proteinlerin(alfa-fetoprotein) ve hormonların (serbest β -human korionik gonadotropin) anormal üretimi görülür. Tümör markerleri olarak bilinen bu moleküller plazma veya serumda ölçülebilirler.

Monoklonal antikorların üretimi ile ilgili hibridleştirme teknolojisi sayesinde,insan kanser antijenlerinin tanımlanması sağlanmaktadır. Bu antikorlar geleneksel tümör markerlerinden daha etkindir.

Tümör markerleri, tarama testi olarak kullanılmaz. Ancak kanserli hastaların izlenmesinde, evrelendirilmesinde ve tedaviye olan cevaplarının değerlendirilmesinde yararlıdır.

Anahtar kelimeler: Tümör markerleri, proteinler, hormonlar, izoenzimler, monoklonal antikorlar.

Kanser, günümüzde sağlık sorunu,erken ölüm ve ekonomik kayıplara sebep olması bakımından, kardiovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Tumor markers

Summary: Biochemical laboratory tests help in the management of patients with cancer. Many cancers are associated with abnormal production of isoenzymes (prostatic acid phosphatase,neuron specific enolase), proteins (alpha-fetoprotein) and hormones associated antigens presumably more efficient than traditional tumor markers. (free β -human chorionic gonadotrophin). These molecules are known as tumor markers, which can be measured in plasma or serum.

The development of monoclonal antibodies has permitted to identify human cancer

Tumor markers should not be used as a screening test but as a tumor marker for the management of follow-up and therapeutic response.

Key words: Tumor markers, proteins,hormones, isoenzymes, monoclonal antibodies.

Malign hastalıklarının teşhisinde, histopatolojik incelenme en önemli ve en son basamağı oluşturduğu halde, son zamanlardaki gelişmeler, hücredeki biyokimyasal değişme-

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

lerin de incelenmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Laboratuvarda ölçülebilen onkofetal antijenler (karsinoembriyonik antijen, alfa-fetoprotein gibi), hormonlar-izoenzimler (β -koryonik gonadotropin, prostatik asit fosfataz gibi), ve kanser antijenleri (CA 125, CA 72-4 gibi) farklı tümörlerin karakterize edilmesini sağlamaktadır.

Farklı türdeki kanserlerin, ayırım, izleme ve değerlendirilmesinde kullanılan bu moleküller, tümör markerleri olarak bilinir. Tümör markerleri, tümör hücresi tarafından plazma, serebrospinal sıvı, idrar gibi sıvılara salınan maddelerdir. Bu biyolojik markerler diğer faktörlerle birlikte kanserin erken tanısında, tedaviye olan cevabın izlenmesinde kullanılabilir. Tümör markerlerinin varlığı kanser şüphesini artırmaktadır. Fakat diğer endikasyonlar olmadan, tanıyı koymak için yeterli değildir. Bu markerlerin kullanılması ile yalancı pozitif veya yalancı negatif neticeler elde edilebilir ve birçok metodun duyarlılığı oldukça değişkendir (22).

Bununla birlikte, günümüzde klinik yarar kanıtlanmış bu biyolojik markerler, bazı kanser türlerinde bireysel, bazılarında ise kombinasyonları şeklinde kullanılmaktadır.

Sialik asit ve fukoz gibi karbohidrat yapılı maddeler, glikoprotein-glikolipidlerin yapısında bulunan ve belli bir doku veya organa özgül olmayan genel tümör markerleri olarak bilinir (7).

Sialik Asit

Sialik asit (N-asetil nöraminik asit) membran glikoproteinlerinin oligosakkarit yan zincirlerinde yerleşmiş olarak bulunur. Dokuz karbon atomu ihtiva eden bu ketozlar, nöraminik asidin asetilleşmiş türevleridir (28).

Sialik asidin orijinal hücre yüzeyindeki antikor

reseptörlerini maskeleyişinin bu hücrelerin immünolojik kontrol dışında kalmasına sebep olduğu ve maligniteye ortam hazırladığı konusunda çalışmalar vardır (6). Literatürde sialik asidin, beyin, meme, over, tiroid, akciğer, böbrek ve prostat gibi organ kanserlerinin erken teşhisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (13,14,17,31).

Sialik asidin büyük bir kısmı α ve β globulinlere bağlı olarak bulunur. Bu yapının yaklaşık %85 'i glikokonjugatların protein kısmına bağlanarak proteine bağlı sialik asit, yaklaşık %15 'de lipide bağlı sialik asit (LBSA) olarak bulunur. Bu iki fraksiyonun toplamına ise total sialik asit (TSA) denir (28).

Bazı malign ve benign hastalıklarda LBSA artışı ön planda iken bazılarında TSA artışı önemlidir. Örneğin Mol hidatiformlu hastalardaki çalışmamızda, TSA düzeyinde önemli konsantrasyon artışı gözlenirken, LBSA düzeyinde önemli bir yükselme gözlenmedi (8).

LBSA serum düzeyleri ile meme kanseri, kolorektal tümörler ve Hodgkin lenfoması olan hastalarda tanısız evrelendirme ve tedaviye olan cevap ile yakın bir korelasyon saptanmıştır (9,13). Ayrıca LBSA, fukoz ve ısıya dayanıklı alkalen fosfataz ile meme kanserlerinin, CA-125 ile over kanserlerinin evrelendirme ve tedavinin izlenmesinde kullanılmaktadır (16,34). Başka bir çalışmada da LBSA'nin beyin omurilik sıvısındaki ölçümlerinin, bazı beyin tümörlerinin tanımlanmasında yardımcı olduğu ileri sürülmektedir (14).

Fukozlar

6-deoksi galaktoz olarak bilinen fukozların, D ve L- izomerlerine yaygın olarak birçok organizmada rastlanır. L- fukoz, bakteriyel ve memeli polisakkaridlerin çoğunda bulunmaktadır. Ayrıca bu yapı süt oligosakkaridlerinde ve birçok türün kan grubu antijenlerini de içe-

ren glikoprotein ve glikolipidlerde bulunmaktadır. D-fukoz ise daha çok bitkilerde görülmektedir. Bu durumda hayvansal glikanların, çoğunlukla L-fukoz içerdiği söylenebilir. L-fukoz, kompleks karbohidrat antijenlerinin immüno-dominant şekeridir, varlığından dolayı da anti-jenik cevabın süresi artmaktadır. Glikanların L-fukoz içeriği, kanser gibi patolojik durumlarda değişime uğramaktadır (12).

L-fukozun yüksek dozu, kültür ortamındaki birçok hücrenin ve ratlardaki implante meme tümörlerinin çoğalmasını inhibe etmektedir. Bu inhibisyon, fukozun serum glikoproteinlerine inkorpore olmasından ileri gelmektedir. Ayrıca L-fukoz, makrofaj inhibisyon reaksiyonunu da önlemektedir. Aynı inhibisyon etkisi, makrofaj kemotaksis ve nötrofil kemotaksis için de geçerlidir (1,12).

L-fukoz, genel bir tümör markeri olarak meme, akciğer gibi birçok organ ve doku kanserlerinde yüksek seviyede bulunur (24).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Glikolitik bir enzim olan enolazın izomeridir. Özellikle nöroendokrin hücrelerde ve bunların tümörlerinde yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu enzim tiroid kanseri, malign melanoma, merkel hücreli deri tümörlerinin tanısında yardımcı olmaktadır. ayrıca bu izoenzim akciğerin küçük hücreli kanseri, pankreas, nöroblastom hastalarında evlendirme ve takip yönünden prognostik değere sahiptir (18,19).

Kreatin Kinaz BB (CK-BB)

Kreatin kinaz BB- kreatin kinazın 3 izoenzimlerinden birisidir. Sağlıklı kişilerin özellikle gastrointestinal, ürogenital sistemleri ile beyinde bulunmaktadır. Meme kanseri hastalarında serum düzeyi artar, bu bulgularda tümörün endokrin tedaviye olan yanıtı ile korelasyon göstermektedir. Bu enzim, prostat kanseri hastalarının incelenmesinde, prostatik asit fosfataz (PAP) ile birlikte ölçülür (39).

PAP/CK-BB indeksi; hem tanısallık hemde prognostik öneme sahiptir. ayrıca serum CK-BB ölçümü akciğerin küçük hücreli kanserlerinin tanısı, evlendirme ve hastaların izlenmesinde yararlı olmaktadır (3).

Isıya dayanıklı Alkalin Fosfataz

Biyokimyasal ve immunolojik olarak plasental alkalin fosfataza benzemektedir. Ektopik olarak birçok kanser hücresi tarafından salgılanan bir enzimdir. Bu izoenzim, değişik safhalardaki serviks, korpus uteri, ve over tümörlü hastaların serumlarında ölçülmektedir (15). Ayrıca bu izoenzim meme kanseri olan hasta serumlarında önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (11,24).

Prostat Asit Fosfataz (PAP)

Prostat tümörleri, 50 yaş üzerindeki erkeklerdeki morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. PAP, prostat epitelinde sentezlenen ve molekül ağırlığı 100.000 dolayında olan bir glikoproteindir. Immunoassay yöntemlerinden önce, PAP ve prostat spesifik antijen (PSA) kombinasyonunun gerek hastaların izlenmesinde gerekse rekürrens ortaya konulmasında yararlı olduğu saptanmıştır (29,36).

Serbest β - Human Korinik Gonadotropin (β -HCG)

Korinik gonadotropin hormonu, α ve β alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bu alt üniteler, serbest ve birbirine nonkovalan olarak bağlanmaktadır. Serbest β ünitesine karşı oluşturulan monoklonal antikorların kullanımı, spesifik ve ultrasensitif bir ölçümü sağlamaktadır. Bu ölçüm sayesinde LH, TSH, FSH ve total HCG den dolayı bir kros reaksiyonu gözlenmez. Bu hormon özellikle trofoblastik tümörler (mol-korinik karsinoma-koriopitelioma) için spesifiktir (10).

Karsinoembryonik antijen (CEA)

CEA, molekül ağırlığı yaklaşık 200.000 dolayında olan bir glikoproteindir. Esas olarak sindirim sisteminin glandular (kolon, rektum, pankreas, mide) kanserleri ve metastazları tarafından sekrete ve ekskrete edilir. Ayrıca diğer kanser tiplerinde de (meme, akciğer, over, mesane, tiroid) rastalanır. CEA, spesifikite noksanlığına rağmen, kolorektal kanserdeki yeri nedeniyle, klinik önemini muhafaza etmektedir (4,26).

CEA ölçümleri, plazmadan başka, diğer sıvılarda da mümkündür. Örneğin pankreas kanserlerinde pankreatik mayide, safra yolları kanserlerinde safrada ölçülürken, mesane kanserlerinin prognozu yönünden idrardaki CEA ölçümü anlamlıdır (33,35).

Alfa fetoprotein (AFP)

İlkez 1963 de Abelev tarafından tanımlanan ve molekül ağırlığı 70.000 olan bir glikoproteindir. Hem fetal karaciğer hemde yolk sac cell tarafından sentezlenmektedir. AFP düzeyleri, 16-18 haftalık dönemlerdeki fetal neural tüp defektlerinin tanısında kullanılabilir. Ayrıca AFP, özellikle karaciğer sirozunu takip eden hepatoselüler karsinomada, over, testis ve sakrokoksiklerle ilgili teratokarsinomalarda, sindirim sistemi kaynaklı karaciğer metastazlarında ve karaciğer rejenerasyonunun değerlendirilmesinde bir marker olarak kullanılabilir (21).

AFP Ölçümünden, çocuklarda, bilier atrezinin neonatal hepatitten ayırımında yararlanılabilmektedir. Ayrıca herediter tirozinosisin teyid edilmesinde de faydalı olduğu belirtilmektedir (25).

Kalsitonin (CT)

Tiroid bezinin parafoliküler hücreleri (C hücreleri) tarafından sentezlenen ve farklı türlerde değişken dizilişe sahip 32 amino asitli bir polipeptittir. Kalsitonin, parathormonun fizyolojik inhibitörüdür. Kalsitonin tiroid karsinomasının

ortaya konulmasında tercih edilen bir markerdir. Bu da formal olarak, pentagastirin stimülasyonuna yüksek cevap ile belirlenen bazal kalsitoninin artışı ile teşhis edilebilir (2).

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Normal prostatda bulunabilen ve 34.000 molekül ağırlığındaki bu yapı, protatin hiperplazi ve kanserlerinde daha yüksek konsantrasyonda gözlenmektedir. Ayrıca prostatik mayide ve seminal plazmada da bulunur. PSA seviyesi, sağlıklı kişilerin serumunda çok düşük düzeydedir (1.4 ng/ml). 10 ng/ml değeri üzerindeki PSA konsantrasyonu, çok hassas ve spesifik olarak prostat kanserini düşündürmektedir (23,29).

Karbonhidrat antijenleri veya Kanser antijenleri (CA lar)

Son yıllarda monoklonal antikorların üretimi ile ilgili hibridleştirme teknolojisinin geliştirilmesi, insan kanser antijenlerin tanımlanmasını sağlamaktadır, ki bu yapılar geleneksel tümör markerlerinden daha etkindir. Bu antijenler adlandırılırken, ilgili doku veya fraksiyonlarına karşı oluşturulan antikorlar numaralandırılarak CA kısaltmasının yanına eklenmiştir.

Bu antikorların ölçümünün tarama testi olarak değil ancak kanserli hastaların izlenmesi ve tedaviye olan cevaplarının ortaya konulması bakımından yararlı olabileceği unutulmamalıdır.

CA 72-A

CA 72-4 üzerindeki klinik çalışmalar, bu markerin gastirik kanserlerde (metastazik safhada % 70, nonmetastazik safhada % 20) yüksek sensitivite gösterdiği dolayısıyla bu kanserlerin izlenmesinde ve rekurenslarının tespitinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (30).

Başka çalışmalarda CA 72-4 in, CEA ile birlikte kolorektal ve akciğer kanserlerinde de değerli olduğu idda etmektedir (32).

C A 19-9

Pankreatik adenokarsinomasinin tanısında ve tedavisinin izlenmesinde çok yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu marker seviyesi diğer sindirim sistemi tümörlerinde de (kolorektal ve gastrik kanserlerde) artmaktadır. Tedavinin izlenmesi ve rekurensin ortaya konulmasında CEA'dan daha hassas olduğu belirtilmektedir (26).

CA 19-9 düzeyi, safra yolları kanseri, uterus adenokarsinomasında, overlerin musin tümörlerinde ve fibrokistik hastalıklarda da yükselmektedir (26).

C A 125

Kanser antijen 125, over karsinomalı hastalarda yüksek seviyede bulunur. Serum düzeyi normal kişilerde ve benigne hastalıklarda düşüktür. Bu antijenin varlığı sindirim sistemi hastalıklarında da gösterilmiştir (16,34).

C A 15-3

CA 15-3, insan meme tümörleri ile ilgili bir antijen olup, 2 monoklonal antikor ile tanımlanıp ölçülmektedir. İlk antikor (11508), insan süt yağı globular membranına karşı oluşmaktadır. DF3ise, insan meme kanseri membranına karşı oluşan ikinci antikordur. Bu antijen yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olup, meme kanseri olan hastaların serumlarında yüksek seviyede bulunmaktadır (5,27).

Biyokimyasal ve radyoimmunoljik metodlardaki gelişmeler sayesinde yeni tümör markeri adaylarının artacağı şüpheşizdir. Bu markerelerin bir tarama testi olarak kullanılması hem klinik olarak anlamsızdır hemde ekonomik olarak.

Sonuç olarak bu biyolojik markerler ancak klinik bulguların desteklenmesinde, hastalığın evrelendirilmesinde, tedaviye olan cevabın izlenmesi ve rekurensin ortaya konulmasında yararlı olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Adelbert SB, Michael ED, Philip ZS, Frances AQ: Utility of serum protein bound neutral hexoses and L-fucose for estimation of malignant tumor extension evaluation of efficiency of therapy, **Cancer Res** 34:538-542, 1974.
2. Body JJ, Heath H: Estimation of circulating monomeric calcitonin. *Physiological studies in normal and thyroidectomized man.* **J.Clin Endocrinol Meta.** 57:897-903, 1983.
3. Carney DN, Zweig MH, Ihde DC, Cohen MH, Makuch RW, Gazder AF: Elevated serum creatine kinase BB levels in patients with small cell lung cancer, **Cancer Res** 44/11:5399-5403, 1984.
4. Chatal JF, Chupin F, Ricolleau G, Tellien JL, Lemével A, Fumoleaup P, Godin O, Lemével BP.: Use of serial carcinoembryonic antigen assays in detecting relapses in breast cancer involving high risk of metastasis. **Europ J Cancer.** 17:233, 1981.
5. Colomer R, Ruibal A- Navarro M, Encabo G, Sole LA: Circulating CA 15-3 levels in breast cancer. **Int J Biol Markers.** 1:89-92, 1987.
6. Currie GA, Bagshawe KD: The masking of antigens on trophoblast and cancer cell. **Lancet** 1:708, 1967.
7. Dnistrian AM, Smith G, Schwartz MK: Biochemical markers in cancer. **Clin Chem** 30:1000-1001, 1984.
8. Doğan P, MUHTAROĞLU S: Serum total, protein and lipid-bound sialic acid levels in patients with hydati form mole. **Period biol,** 92/4, 393-396, 1990.
9. Erbil KM- Jones JD, Klee GG, Use and limitation of serum total and lipid bound sialic acid concentration as markers for colorectal cancer. **Cancer** 55/2:404-409, 1985.

10. Fan C, Goto S, Furuhashi Y, Tomoda Y: Radiimmunoassay of the serum free β -subunit of human chorionic gonadotrophin in trophoblastic disease. **J.Clin Endokrinol Metab.** 2/64:313-318, 1987.
11. Fishman WH, Inglis NR: A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin, **Cancer Res.** 28:150-154, 1968.
12. Flowers, HM: Chemistry and biochemistry of D-and L-fucose. **Adv. Carbohy. Chem Biochem.** 39, 150-190, 1981.
13. Hirshaut Y, Katopodis N, Foemmel R, Okonkwo E, Stock C: Lipid-associated sialic acid (LSA) test, a useful marker for Hodgkins disease (HD). Proc Annu Meet. **Am Assoc Cancer Res** 26:149, 1985.
14. Kakarı S, Avgoustatos G, Ferdarigos AS, Poulaki E, Sakka P, Karamplianis A, Konstantinidis E, Constantopoulos G: Total and lipid-bound sialic acid in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors. **Anticancer Res** 4/4-5: 313-316, 1984.
15. Kellen JA, Buch SS, Malkin A: A placenta like alkaline phosphatase in gynecological cancers. **Cancer Res.** 36:269-271, 1976.
16. Klug TL, Bast RC, Nilleff JM, Knapp RC, Zurawski VR: Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. **Cancer Res.** 44, 1048-1053, 1984.
17. Krolkowski FJ, renter KTP, et al: Serum sialic acid level in lung cancer patients. **Pharmacology** (Basel) 14/1: 47-51, 1976.
18. Left EL, Brrks JS, Trojanoswiki JQ: Expression of neurofilament and neuron-specific enolase in small cell tumors of skin using immunochemistry. **Cancer** 56/3:625-631, 1985.
19. Liloyd RV, Sisson JC, Marangos PJ: Calcitonin, carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in medullary thyroid carcinoma. **Cancer.** 51/12:2234-2239. 1983.
20. Minton JP et al. Results of a 400 patients carcinoembryonic antigen second look colorectal cancer study. **Cancer.** 55:1284-1290. 1985.
21. Morin, P, Delvest P. Abbouns, Gueris J, Techenet J: Alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. **J Gyn Obst Biol Repr.** 6: 193, 1977.
22. Murray RK: Cancer, oncogenes, and growth factors. In murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW (ed). **Harpers Biochemistry.** a Lang medical book. Lebanon 1991, PP:650-662.
23. Papidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. **Cancer Res.** 40: 2428, 1980.
24. Patel RS- Baxi BA, Adhvaryu SG, Balar DB: Evaluation of serum sialic acid, heat stable alkaline phosphatase and fucose as markers of breast carcinoma. **anticancer Res.** 10:1071-1074, 1990.
25. Rimbaut C, Hoffenback A, Rudant C, Buffe D: Tyrosinemia and hepatoma importance of the AFP follow up to detect the malignant degeneration. In **protides of the biological fluids.** 1979 Ed Dr. H Peeters oxford and New-York.
26. Satake K, Kanazama G, Icho L, Chung YS, Umeyama k: A clinical evaluation of carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with pancreatic carcinoma. **J Surg Oncol.** 29/1:15-21, 1985.
27. Schlom J, Greiner J, Horanhand P. Colcher D, Inghirami G, Week M, Pestka S, Fscher PB, Noguchi P, Kufe D. Monoclonal antibodies to breast cancer-associated antigens as potential reagents in the management

- of breast cancer. **Cancer.** 54:2777-2794, 1984.
28. Schauer R: Chemistry, metabolism and biological function of sialic acids. **Adv Carbohydr Chem Biochem** 40:131-234, 1982.
29. Seamonds B- Yang N, Anderson K, Whittaker B, Shaw LM, Bollinger JR: Evaluation of prostatic sialic acid antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. **Urology.** 28/6:472-479, 1986.
30. Sertor J, Ricolleau G, Bramadi AM, Cianetti A- Piantina, Taccone W, Salard JL.: ELISA CA 72-4: A new tumor marker in the field of gastrointestinal cancer. **Poster I.S.O.B.M.** September 25-29 th 1988 Barcelona-Spain.
31. Stefanelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P: Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infection, and chronic liver diseases. **J. Cancer Res Clin Oncol.** 109:55-59, 1985.
32. Stramignoni D, Bowen R, Atkinson BF, Schlom J. Differential reactivity of monoclonal antibodies with human colon adenocarcinomas and adenomas. **Int J Cancer.** 31:543-552, 1983.
33. Uehara Y, Kojima O, Ikeda E, Majima T, Nishioka B- Fujita Y, Majima S: Detection of gastric cancer by a combination of tissue polypeptide antigen (TPA), lipid bound sialic acid (LBSA) and carcinoembryonic antigen (CEA). **Gastroenterol Jpn.** 19/5:424-429, 1984.
34. Vardı JR, Tadros GH, Foemmel R, Shebes M: Plasma lipid-associated sialic acid and serum CA 125 as indicators of disease status with advanced ovarian cancer. **Obstet Gynecol.** 74:379, 1989.
35. Wahren B- Nilsson B, Zimmerman R: Urinary CEA for prediction of survival time and recurrence in bladder cancer. **Cancer.** 50:139, 1982.
36. Zweig MH- Ihde DC: Assessment of serum radioimmune and enzymic prostatic acid phosphatase and radioimmune creatine kinase BB for monitoring response to therapy in metastatic prostatic carcinoma. **Cancer Res** 45/8:3945-3950, 1985.