

## Bölüm 81

# JİNEKOLOJİK KANSERLERDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Emre MAT<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Jinekolojik kanserler; kadın üreme organlarındaki dokuların otonom büyümesi ile başlayan bir grup kanseri ifade eder. Jinekolojik kanserlerin ana çeşitleri; overyan, endometriyal, servikal, vulvar ve vajinal'dir. Her yıl yaklaşık olarak dünyada bir milyon kadının müzdarip olduğu jinekolojik kanserlerin en erken evrede tespit edilmesi, tedavinin monitorizasyonunda ve rekürrens saptanmasında tümör belirteçlerinin önemi büyüktür. Günümüzde istenilen düzeyde başarı sağlayacak ideal tümör belirteçleri bulunmamaktadır.

### TANIM: TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçleri, kanserli ve normal dokulardan üretilen, kan, idrar, lenf ve diğer çeşitli vücut sıvılarına geçen sayısal ölçümleri yapılabilen enzim, hormon, glikoprotein, metabolit gibi yapılarda olan ve bulunduğu dokudaki tümöre özgü biyolojik maddelerdir. Aynı zamanda tümöre özgü antijenler, onkogen ve onkogen ürünlerini de barındırabilir(1). Yüksek düzey tümör belirteçleri, malinitelerde görülmekle beraber bir çok fizyolojik durumda ve benin kondisyonlarda da görülebilir. Sık olmamakla beraber bir tümör ileri evreye kadar ilişkili olduğu belirteci üretmeyebilir. Bir belirteç tek bir tümör tipine özgü olmayabilir. Tümör belirleyicileri klinik tanıda henüz yeterli düzeyde hassas olmamalarına karşın tümör yükünü göstermede daha etkin olarak kullanılabilir. Malign transformasyon öncesinde normal do-

kuda çok az ya da bulunmayan bazı maddeler malign transformasyon sırasında ekspres edilerek vücut sıvılarına salınır. Tümöre özgü bu maddeler, tümöre spesifik antijenlerle reaksiyona giren reaktifler kullanılarak, immünojenik ve monoklonal antikor yöntemleri ile belirlenebilir(2). Jinekolojik kanserlerinin, özellikle de over kanserlerinin taramasında, tanısında, tedavisinde, takibinde ve rekürrens ortaya konmasında kullanılmaktadır. Optimal tedavisi sağlanmış olan hastalarda tedaviden önce saptanan tümör belirteç düzeylerinde düşme olurken rekürrens durumunda yeniden yükseldiği görülmektedir(3).

Jinekolojik kanserler için klinik kullanımda ideal bir tümör belirteci günümüzde mevcut değildir. İdeal tümör belirteci, tümör türü için yüksek özgül ve duyarlılığa sahip olmalı buna karşılık düşük yalancı negatif ve pozitif değerlere sahip olmalıdır. İdeal tümör belirteci, dokuda tümör klinik olarak saptanamayacak düzeyde iken veya çok küçük düzeydeyken veya hastada semptom yokken tümörün tanınmasına, taranmasına, etkili bir tedavinin yapılmasına ve tedavi sonrası uygun takip edilmesine olanak sağlamalıdır. Ayrıca tümör belirteçlerinin hastalar için ucuz ve kolay uygulanabilir ve kabul edilebilir olması ideal tümör belirteci tanımı için önemlidir(4). Aynı zamanda ideal tümör belirteçleri hastalısız daha iyi bir yaşam sağlamalı ve yaşam kalitesini artırarak tümöre bağlı hastalık maliyetlerinin azalmasına yarar sağlamalıdır(5).

<sup>1</sup> İstanbul Doktor Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, E-mail:emremat63@gmail.com

### c) AKTİVİN

Aktivin, overin granüloza hücreleri tarafından üretilir ve birçok organda (kemik, lenf damarları, karaciğer) bulunduğundan dolayı tümör belirteci olarak kullanımı sınırlıdır.

### d) Anti Müllerian Hormon (AMH)

Over folikül hücreleri tarafından sentezlenen AMH, granüloza hücreli tümörü saptamak için spesifik bir belirteçtir(51). AMH serumda klinik olarak nüks görülmeden 3-11 ay önce artmaya başlar. Cerrahi sonrası dönemde cerrahinin başarısını ve hastalık rekkürensini göstermedeki duyarlılığı çok yüksektir.

## 2. ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanserine kanama semptomu ile erken evrelerde tanı konulabilmektedir. Endometrium kanseri taramasında spesifik ve klinik kullanıma uygun bir belirteç bulunmamaktadır. CA125 Endometrium kanserinde yüksek saptansa da klinik kullanımı yaygın değildir. Endometrium kanserli hastaların %11-33 de kan serum düzeyleri yüksek bulunmuştur(52). Serum yüksek CA125 düzeyleri kanserin yaygınlığı ile paralel olabilmektedir(53,54). Serum yüksek CA125 düzeyleri ile lenfatik yayılım arasında ilişki olduğunu gösteren birçok yayın vardır. Bu sebeple cerrahi evrelemeye başlamadan önce CA125 düzeylerine bakılması önerilmektedir(55). Operasyondan önce serum CA125 düzeyleri normal sınırlarda ise takipler sırasında bakmaya gerek yoktur(56). Serum CA15.3 düzeyleri CA125 belirtecinde olduğu gibi hastalığın yaygınlığı ve evresi artıkça yükselebilmektedir(57,58).

HE4 erken evre endometrium kanserini saptamada CA125 ten daha duyarlıdır(59). Endometrium kanserleri semptomlarından dolayı erken evrede yakalanmasından dolayı özellikle Lynch II sendromu ve tamoksifen kullanan hastaların takibinde yararlanılabilir(60). İleri evre endometrium kanserli hastaların %76'sında serum YKL-40 düzeyleri artmış olarak görülmüştür. Operasyon öncesi yüksek değerlerin kötü klinik prognozlu hastaları saptamada yardımcı olabilir(61).

CEA akciğer ve karaciğer metastazlarını saptamada duyarlı bulunmuş fakat nüksü saptamada yeterli bulunmamıştır(62).

## 3. SERVİKAL KANSER

Serviks kanserinde erken evrede tanı ve takipte kullanılan bir çok tümör belirteci bildirilmiştir. Fakat bunların bir çoğunun klinik kullanımı yaygın değildir. Serviks skuamoz hücreli kanseri için en yaygın kullanılan marker SCCA'dır(63). Belli bir cut-off değerinin üstü lenf nodu metastazı ve kötü prognozu göstermektedir(64). Tanı öncesi yüksek SCCA seviyeleri ile ve tedavi bitiminde normal değerlere gelmemesi durumunda azalmış sağ kalım süresi ile ilişkisi görülmüştür(65). Yapılan bir çalışmada serum SCCA düzeyinin neoadjuvan kemoterapiye yanıtı değerlendirmede radyolojik görüntülemeye göre daha başarılı bulunmuştur(66). CA125 Serviks adenokarsinomları için prognostik önemi olan belirteçtir. Ancak tedavi sonrası takipte başarısız bulunmuştur(67). CYFRA 21-1 skuamoz kanserlerin bir belirteci olarak kullanılmaktadır. CA125 ile kombine edildiğinde non keratinize skuamoz hücreli kanserde nüksleri saptamada daha başarılıdır. Tedaviye başlamadan önce yüksek değerler prognozu belirlemede SCCA'dan daha başarılıdır(68).

## 4. VULVAR KANSER

Yüksek SCCA düzeyleri rekürrens ve kötü prognozla bağlantısı bulunmuştur. CA125 ile kombine kullanımda lenf nodu metastazını saptamada faydalı olabilir(69).

## SONUÇ

Tümör belirteçleri jinekolojik malignitelerin tanı ve tedavisinin izleminde önemli bir fonksiyonu vardır. Erken teşhis koymaya yardımcı olacak marker çalışmaları artarak devam etmektedir. Tümör belirteçlerinin birlikte kullanılarak yapılacak çalışmaların daha faydalı olacağı görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör Belirteçleri, Jinekolojik Kanserler, CA125, Vulvar Kanser, Servikal Kanser

### Kaynakça

1. Maggino T, Gadducci A. Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. *Europe Journal of Gynecologic Oncology*, 2000(21), 64-9.
2. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan C. Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri: Literatür Derleme. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2011(12), 157-163
3. Erdenen F. Tümör Belirteçleri. *İstanbul Tıp Dergisi*.

- 2007(4), 15-19.
4. Duffy M. Evidence for the Elinical Use of Tumour Markers. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2004(41), 370-77.
  5. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve diğerleri. Serum Tumor Markers in the Management of Ovarian, Endometrial and Cervical Cancer. *Biomedecine & Pharmacotherapy*. 2004(58), 24-38.
  6. Lacey J, Sherman M. Ovarian Neoplasia. in Robboy's Pathology of the female Reproductive Tract, 2. Basım, Robboy SL Mutter GL Prat Jet all, Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009.
  7. Tekkeşin N. Over Kanserinde Tanıyı Kolaylaştıran Yeni Belirteçler: OVA1 ve ROMA. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2014, 12(1), 57-63.
  8. Andersen M, Goff B, Lowe K, ve diğerleri. Combining a Symptoms index with CA-125 to Improve Detection of Ovarian Cancer. *Cancer* 2008, 113(3), 484-493.
  9. Kabawat S, Bast J, Bhan A, ve diğerleri. Tissue Distribution of a Oelomic Epitheliumrelated Antigen Recognized by the Monoclonal Antibody OC125. *International Journal of Gynecologic Pathology*. 1983(2), 275-285.
  10. Bast R, Feeney M, Lazarus H, ve diğerleri. Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma. *The Journal of Clinical Investigation*. 1981(68), 1331-1337.
  11. Rein B, Gupta S, Dada R, ve diğerleri. Potential Markers for Detection and Monitoring of Ovarian Cancer. *Journal of Oncology*. 2011, Doi:10.1155/2011/475983
  12. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan C. Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri: Literatür Derleme. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2011(12), 157-163
  13. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, ve diğerleri. The Concomitant Determination of Different Tumor Markers in Patients with Epithelial Ovarian Cancer and Benign Ovarian Masses: Relevance for Differential Diagnosis. *Gynecologic Oncology*. 1992(44), 147- 154.
  14. Rosenthal A, Menon U, Jacobs I. Screening for Ovarian Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006(49), 433-447.
  15. Moore R, McMeekin D, Brown A ve diğerleri. A Novel Multiple Marker Bioassay Utilizing HE4 and CA 125 for the Prediction of Ovarian Cancer in Patients with a Pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2009(112), 40-46.
  16. Van Nagell J. Tumor Markers in Gynecologic Malignancies. In: Griffiths CT, Fuller AF,eds. *Gynecologic Oncology*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers. 1983, 63- 79.
  17. Buys SS Partridge E, Black A, ve diğerleri. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality: The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian(PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011, 305(22), 2295-2303.
  18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, ve diğerleri. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncology*, 2009, 10(4), 327-340.
  19. Sturgen C, Duffy M, Stenman U, ve diğerleri. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *National Academy of Clinical Biochemistry*. 2008, 54(12), 11-79.
  20. Sturgen C, Duffy M, Stenman U, ve diğerleri. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *National Academy of Clinical Biochemistry*. 2008, 54(12), 11-79.
  21. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012. 249-256
  22. Thanapprasr D, Wilailak S. Screening for Ovarian Cancer in Women, *Ovarian Cancer Clinical and Therapeutic Perspectives*, Dr.Samir Farghaly, 2012
  23. Montagnana M, Danesse E, Ruzzenente O ve diğerleri. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful?. *Clinical Chemistry and Laboratory*, 2011, 49(3), 521-525.
  24. Yüce K, Çelik H. Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*. 2. Baskı. 2012, 249-256.
  25. Rustin GJ, Timmers P, Nelstrop A, ve diğerleri. Comparison of CA-125 and Standart Definition of Progression of Ovarian Cancer in the inter-group trial of cisplatin and paclitaxel versus cisplatin and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*. 2006(24), 45-51.
  26. Rustin G. Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment out-come and trial performances and should not be routinely performed. *Annals Oncology*, 2011, 22(8), 45-48.
  27. Gökaslan H. Jinekolojik Onkolojide Tümör Markerleri, *Jinekolojik Onkoloji El Kitabı*, 2015, Ankara, 97-108.
  28. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012. 249-256.
  29. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012. 249-256
  30. Malati T. Tumor Markers: An Overview. *Indian Journal Clinical Biochemistry*. 2007, 22(2), 17-31.
  31. Gökaslan H. Jinekolojik Onkolojide Tümör Markerleri, *Jinekolojik Onkoloji El Kitabı*, 2015, Ankara, 97-108.
  32. Wang K, Gan L, Jeffery E ve diğerleri. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene* 1999, 229(2), 101-108.
  33. Schummer M, Bumgarner R, ve diğerleri. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene*. 1999, 238(2), 375-85.
  34. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, ve diğerleri. Serum Biomarkers for early Dedection of gynecologic Cancers. *Cancers*. 2010(2), 1312-1327
  35. Drapkin R, Von Horsten H, Lin Y ve diğerleri. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovar-

- an carcinomas. *Cancer research*. 2005(65), 2162-2169.
36. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, ve diğerleri. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol*. 2011, 117(6), 1289-1297.
37. Müller CY. Doctor, should I get this new ovarian cancer test-OVA1?. *Obstetric Gynecology*. 2010, 116(2), 246-247.
38. Berek JS, Longacre TA, Friedlander M. Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal cancer. In Berel JS. *Berek-Novak Gynecology*. 15 basım. Philadelphia. Lippincott Williams-Wilkins. 2012, 1350-1427.
39. Hussain F, Huh WK. Gynecologic Tumor Markers overview. *Medscape updated*. 2012.
40. Malati T. Tumor Markers: an overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2007, 22(2), 17-31.
41. Berek JS, Longacre TA, Friedlander M. Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal cancer. In Berel JS. *Berek-Novak Gynecology*. 15 basım. Philadelphia. Lippincott Williams-Wilkins. 2012, 1350-1427.
42. Malati T. Tumor Markers: an overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2007, 22(2), 17-31.
43. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumor markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010, 67(1), 46-53.
44. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumor markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010, 67(1), 46-53.
45. Hussain F, Huh WK. Gynecologic tumor markers tumor markers overview. *Medscape updated*. 2012.
46. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumor markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010, 67(1), 46-53.
47. Hussain F, Huh WK. Gynecologic tumor markers tumor markers overview. *Medscape updated*. 2012.
48. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
49. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
50. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *Journal Clinical Oncology*. 2003, 21(1), 1180-1189, Doi:10.1200/JCO.2003.10.019
51. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
52. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
53. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
54. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et all. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers. *Cancers*. 2010, 2(1), 1312-1327.
55. Jhang H, Chuang L, Visintainer P, et all. CA125 levels in the preoperative assessment of advanced stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188(5), 1195-1197.
56. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et all. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer R*. 2000, 20(3), 1977-1984.
57. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
58. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et all. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers. *Cancers*. 2010, 2(1), 1312-1327.
59. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour marker in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010, 67(1), 46-53.
60. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour marker in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010, 67(1), 46-53.
61. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour marker in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010, 67(1), 46-53.
62. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
63. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et all. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers. *Cancers*. 2010, 2(1), 1312-1327.
64. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
65. Olsen JRR, Dehdashti F, Siegel BA, et all. Prognostic utility of squamous cell carcinoma antigen in carcinoma of the cervix: Association with pre-and posttreatment FDG-PET. *International Journal Radiation Oncology Biology Physics*. 2011, 81(2), 772-777.
66. Yin M, Hou Y, Zhang T, et all. Evaluation of chemotherapy response with serum squamous cell carcinoma antigen level in cervical cancer patients :A prospective cohort study. *PLoS One*. 2013(8), 1-7.
67. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.
68. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour marker in gynaecological cancers. *Maturitas* 2010, 67(1), 46-53
69. Yüce K, Çelik H, Circulating tumor markers in gynecologic Oncology. Ayhan A, Reed N, Gültekin M, Dursun P, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2. Baskı. 2012, 249-256.