

Bölüm 57

JİNEKOLOJİK ONKOLOJİDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ ve KEMOTERAPİ

Nazlı TOPFEDAİSİ ÖZKAN¹

Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri doku, serum, idrar, asit ya da diğer vücut sıvılarında normalden daha fazla miktarda bulunan, kanser hücreleri tarafından sentezlenen ve salınan veya tümörün varlığına karşı konakçı tarafından üretilen biyolojik maddelerdir. Serumda ölçülen belirteçler genellikle monoklonal antikolar tarafından tespit edilen glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Bunun dışında hormon, enzim, antijen, reseptör veya onkogen yapısında da olabilirler. Tümör belirteçleri kanserin davranışı veya varlığı ile ilgili bilgi sağlayan moleküller olup tarama, tanı, prognoz, tedaviye yanıt ve rekürrenslerin tespitinde kullanılır (1).

Taramada kullanılacak ideal tümör belirtecinin özellikleri:

- ◆ Hastalığı erken evrede tespit edebilmesi için yüksek sensitivitesi (duyarlılık) olmalı
- ◆ Gereksiz hasta teşhisine neden olacak yanlış pozitif sonuç vermemesi için yeterli spesifitesi (özgüllük) olmalı
- ◆ Vücut sıvılarında saptanabilmeli
- ◆ Tümör kitlesi ile plazma düzeyleri arasında korelasyon olmalı

Jinekolojik kanserlerde tümör belirteçleri over kanseri ve gestasyonel trofoblastik hastalıklar için oldukça yararlıdır. Endometriyum kanserinde tanı, takip ve rekürrenste Ca125 sıklıkla kullanılmakla birlikte yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Bu bölümde jinekolojik kanserlerde kullanılan tümör belirteçlerini değerlendireceğiz.

Kanser Antijen 125 (Cancer Antigen 125 / Ca125)

Ca125 fetal gelişim sırasında çöломik (periton, plevra, perikard) ve müllerian (fallop tüpü, endometriyal, endoservikal) epitelde ekspres edilen yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteinidir (2). Bu epitel vücut boşluklarını kaplar ve yumurtalıkları sarar. Ca125 epitelyal over kanseri (EOK) için en yaygın kullanılan belirteçtir ve ilk kez 1983 yılında EOK'de kullanılacak biyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır (3).

Ca125 için normal referans değerinin üst sınırı 35 U/ml'dir ve sağlıklı bireylerin %99'unda bu eşik değerinin altında ölçülür. CA125 eşik değeri 35 U/ml olarak alındığında, yumurtalık kanserinin yaklaşık % 85'inde, evre I hastalığı olanların ise sadece ; % 50'sinde değer yüksek tespit edilir (2). Non-müsinöz tip over tümörlerinde, tümör yükü fazla olan olgularda ve kötü diferansiye tümörlerde değeri daha yüksek ölçülür (2,4). Ca125

¹ Op. Dr. Nazlı TOPFEDAİSİ ÖZKAN, Ankara Eğitim ve Araştırması Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Jinekolojik Onkoloji Uzmanı drnazliozkan@gmail.com



BİLİNMESİ GEREKEN ÖNEMLİ NOKTALAR

1. Tümör belirteçleri tarama, tanı, prognoz, tedaviye yanıt ve rekürrenslerin tespitinde kullanılabilir.
2. Ca125 ile rutin tarama yapmanın over kanseri için sağ kalım yararı sağlamadığı gösterilmiştir.
3. Alfa-fetoprotein; endodermal sinüs tümörü ve embriyonal karsinom için güvenilir bir belirteçtir, ayrıca miks germ hücreli tümörlerde yolk kesesi elemanlarının varlığını da öngörür.
4. Evre IA grade I immatür teratom ve evre IA ve IB disgerminomun tek başına cerrahi tedavi sonrası sağ kalım sonuçları mükemmeldir, bunun dışında kalan tüm germ hücreli tümörlerde adjuvan kemoterapi uygulanır.
5. Hedefe yönelik tedavi, geleneksel sitotoksik kemoterapiden farklı olarak kanser için yeni bir tıbbi tedavidir ve karsinogenez ve ilerleme yolları için gerekli olan spesifik moleküllere müdahale ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe eder.
6. Kılavuzlar epitelyal over kanseri olgularına somatik BRCA mutasyonları için genetik test önermektedir.
7. Adjuvan kemoterapiden maksimum yarar, postoperatif minimal hastalık yükü ile sağlanır.
8. Yapılan klinik çalışmalar BRCA1/2 mutasyonu olmayan hastalarda dahi idame tedavide PARP inhibitörü (veliparib, niraparib, olaparib) kullanımının progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Quing H. Meng. Self-Assessment Q&A in Clinical Laboratory Science, III; 2021, Pages 49-61.
2. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989;4:1-12.
3. Bast RC Jr, Klug TL, Schaetzl E, Lavin P, Niloff JM, Greber TF, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 1983;309(15):883.
4. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. Cancer Treat Rev 1995;21:215-45.
5. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):945-956.
6. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of Adnexal Mass. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2006 Feb;(130):1-145.
7. Maggino T, Gadducci A, Daddario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. Gynecol Oncol. 1994 Aug;54(2):117-23.
8. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. Int J Cancer 1988; 42:677.
9. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC Jr, et al. Prospective evaluation of serum CA125 levels for early detection of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992; 80:14.
10. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. BMJ 1993; 306:1030.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. Obstet Gynecol 2002; 100:1413.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists'Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):e210-e226.
13. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lan-



- cet. 2010;376(9747):1155–1163.
14. Duffy MG, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL, Klapdor R, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):441-447.
 15. Canney PA, Wilkinson PM, James RD, Moore M. CA 19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and in comparison with CA 125. *Br J Cancer* 1985;52(1):131–133.
 16. Bozkurt M, Yumru AE, Aral I. Evaluation of the importance of the serum levels of CA-125, CA 15-3, CA-19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein for distinguishing benign and malignant adnexal masses and contribution of different test combinations to diagnostic accuracy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013; 34(6):540–544.
 17. Menon U, Jacobs I. Tumor markers. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology, Hoskins W, Perez C, Young R (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.165.
 18. Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull* 2011; 58:A4331.
 19. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005;65:2162–2169.
 20. Wang J, Gao J, Yao H, et al. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:6127–6138.
 21. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2):402–408. This study demonstrated that HE4 had the highest sensitivity for detecting ovarian cancer as a single biomarker, especially at early stage. Combined CA125 with HE4 detects more cancer cases than either alone.
 22. Chen X, Zhou H, Chen R, et al. Development of a multimarker assay for differential diagnosis of benign and malignant pelvic masses. *Clin Chim Acta.* 2014;440C:57–63.
 23. Bie Y, Zhang Z. Diagnostic value of serum HE4 in endometrial cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014;12:169.
 24. Dällenbach P, Bonnefoi H, Pelte MF, Vlastos G. Yolk sac tumours of the ovary: an update. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Dec;32(10):1063-75.
 25. Davidoff AM, Hebra A, Bunin N, Shochat SJ, Schnauffer L. Endodermal sinus tumor in children. *J Pediatr Surg.* 1996 Aug;31(8):1075-8; discussion 1078-9.
 26. Cole LA: New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Jan 26;7:8.
 27. Canfield RE, O'Connor JF, Birken S, Krichevsky A, Wilcox AJ. Development of an assay for a biomarker of pregnancy and early fetal loss. *Environ Health Perspect* 1987 Oct;74:57-66.
 28. Yoshimura T, Takemori K, Okazaki T, Suzuki A. Serum lactic dehydrogenase and its isoenzymes in patients with ovarian dysgerminoma. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988 Dec;27(3):459-65.
 29. Younis JS, Zeevi D, Hadani PE, Anteby SO. Serum lactic dehydrogenase and primary carcinoma of the ovary. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;28(1):47-50.
 30. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jul;19(5):847-55.
 31. Robertson DM, Pruyssers E, Jobling T. Inhibin as a diagnostic marker for ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2007 Apr 28;249(1):14-7.
 32. Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, Bidart JM. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Mar;174(3):958-65.
 33. Hunt T, Nasmyth K, Novak B. The cell cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011 Dec 27; 366(1584): 3494–3497.
 34. Cruz SM, Miller RE. Targeted therapies in gynaecological cancers. *Histopathology.* 2020 Jan;76(1):157-170.
 35. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med.* 1990;322(15):1021.
 36. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehoulji J, Cadron I, et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):15.
 37. Adams G, Zekri J, Wong H, Walking J, Green JA. Platinum-based adjuvant chemotherapy for early-stage epithelial ovarian cancer: single or combination chemotherapy? *BJOG.* 2010;117(12):1459.
 38. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1222.
 39. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320.
 40. Dizon DS, Weitzen S, Rojan A, Schwartz J, Miller J, Disilvestro P, et al. Two for good measure: six versus eight cycles of carboplatin and paclitaxel as adjuvant treatment for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Feb;100(2):417-21.
 41. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel×3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.*



- 2011;122(1):89.
42. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(30):3468.
 43. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403.
 44. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391.
 45. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416.
 46. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1994;12(4):701.
 47. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, et al. Gestational Trophoblastic Neoplasia, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(11):1374.
 48. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3841-3850.
 49. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734.