

Onkolojide Tümör Belirteçleri

Erhan Gökmen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İzmir

-
- 61 yaşında postmenopozal kadın hasta 4/2007 de T2N0M0 İDK meme ca tanısı aldı. ER+, PR-, Her2 3+
 - Adj. FEC, Anastrozol, Trastuzumab
 - 3/2009 da rutin jinekolojik takipte sağ overde 24x20 mm septalı duvarı kalsifiye bir kist saptandı.
 - CA 125 39 U/ml
 - CA 15-3 10 U/ml
 - CEA 2.18 ng/ml
 - CA 19-9 1080 U/ml

-
- Gastroenteroloji konsültasyonu :
 - EGD: eroziv gastrit
 - Kolonoskopi: normal
 - PET-CT
 - Beyinde sağ parietal bölgede 'şüpheli alan'
 - Kranial MRG kontrastlı
 - normal
 - CA 19-9 takibi 1620 U/ml

-
- TAH+BSO
 - Seröz kistadenom
 - CA 19-9 takibi
 - ~8 hafta sonra normal sınırlarda

-
- Postmenopozal pelvik kitle → CA 125 → TAH+BSO

- Postmenopozal pelvik kitle → CA 125 → TAH+BSO
Kolonoskopi
EGD
PET-CT
Kranial MRG

Tümör Göstergelerinin Potansiyel Kullanım Alanları

- Tarama
- Tanı
- Prognoz
- Yanıt değerlendirmesi
- Nüks takibi

CA 15-3

- Müsin benzeri bir transmembran glikoproteini (MUC1 antijeni)
 - Monoklonal antikorlarla ölçülür
 - CA 27-29 aynı proteinin farklı bir epitopunu ölçüyor
- Kullanıldığı primer kanser: meme

CA 15-3

- Yükseldiği diğer kanserler:
 - Kolon, mide, akciğer, hepatik, pankreas, over, prostat
- Yükseldiği iyi huylu hastalıklar:
 - Meme, karaciğer, böbrek, over kistleri (nadiren 100 U/ml'in üzerinde)
- Sağlıklı insanların %5-6'sında yüksek bulunabilir

Meme Kanserinde Tümör Belirteçleri Yüksek Hastaların Yüzdesi

Evre	CA 15-3	CA 27-29	CEA
I	%9	%29	%10
II	%19	%36	%19
III	%38	%55	%31
IV	%75	%81	%64

Emens, LA, Davidson, NE. The follow-up of breast cancer. Semin Oncol 2003; 30:338

CA 15-3

- Meme kanseri taramasında önerilmez
 - Sensitivite %9-19
 - Spesifite %95
 - PPV ('pozitif prediktif değer')
 - n Evre I %0.7
 - n Evre II %1.5
- Tanısal amaçlı kullanımı önerilmez
 - Spesifite daha düşük (iyi huylu meme hastalıklarından dolayı yalancı pozitiflik daha yüksek)

CA 15-3

- Cerrahi sonrası nüks takibinde önerilmez
 - 7 klinik çalışmada 1672 hasta; takipte 352 nüks*
 - n Nüks eden hastaların %67'sinde CA 15-3 yüksek
 - n Nüks etmeyen hastaların %8'inde CA 15-3 yüksek
 - n Klinik nükse kadar geçen süre 2-9 ay
- ASCO rasyoneli:
 - 'Erken' tanıya imkan vermiyor (evre I-II'de %9-19)
 - Erken tedavinin avantajı gösterilmiş değil
 - Etkinliği şüpheli (yakalanan 2 nükse karşı 1 nüks atlanıyor, 12 yalancı pozitiflik)

* Clinical Practice Guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol

14:2843-2877, 1996

CA 15-3

- Tek başına yanıt takibinde önerilmez
 - 11 klinik çalışma*
 - n Yanıt veren hastaların %66'sında CA 15-3'de düşme
 - n Stabil hastaların %73'ünde CA 15-3 stabil
 - n Progrese hastaların %80'inde CA 15-3 progrese
- Ölçülebilir hastalığı olmayanlarda (kemik met.) yanıt değerlendirmesinde değerli
- İlk 4-6 haftada yükselme olabilir ('tumor lysis')

* Clinical Practice Guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 14:2843-2877, 1996

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- İmmünoglobulin süperaillesine ait bir glikoprotein
- Kullanıldığı primer kanser:
 - Kolorektal
- Kullanıldığı diğer kanserler:
 - Meme, akciğer, medüller tiroid, karaciğer, mide, pankreas, serviks, mesane, böbrek, melanom, lenfoma

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Yükseldiği iyi huylu hastalıklar hastalıklar:
 - Sigara içenler, akut ve kronik inflamatuvar hastalıklar, kolestaz, siroz, KOAH, pankreatit, diabet, divertikülit, hipotiroidi, peptik ülser, kollajen vasküler hastalıklar

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Kolon kanserinde sıklığı:
 - Dukes A %4
 - Dukes B %25
 - Dukes C %44
 - Dukes D %65

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Taramada kullanımı önerilmez:
 - Sensitivite %40
 - Spesifite %90
 - PPV %0.4
 - ₙ her 1 kansere karşı 250 yalancı pozitiflik

Clinical Practice Guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 14:2843-2877, 1996

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Preoperatif CEA seviyesinin prognostik önemi var:
 - 19 klinik çalışmanın çoğunda bağımsız prognostik faktör
 - LN negatif hastalarda 5 yıllık sağ kalım CEA >5 ng/ml için %85, CEA<5 ng/ml için %74
 - Ancak adjuvan tedavi kararında kullanımı önerilmiyor *
- Preoperatif ölçüm önerilir

* ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. J Clin Oncol 20 Nov 2006

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Postoperatif CEA takibi önerilir:
 - Evre II ve III'de her 3 ayda bir en az 3 yıl (artı yılda bir batın BT)
 - n 3 ayrı randomize çalışmada asemptomatik evrede kemoterapi medyan sağ kalım farkı sağlıyor
 - n CEA-BT takibi ile rezeke edilebilir kc met'lerin saptanması daha olası. Rezeke edilebilir hastalık:

– Semptomatik progresyonda	%3.1
– CEA takibiyle	%17.8
– BT takibiyle	%26.5
 - n Meta-analizde yakın takip sağ kalım avantajı ile ilişkili

ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. J

Clin Oncol 20 Nov 2006

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Postoperatif CEA takibi:
 - KT CEA'yı yükseltebilir. Takibe adj. KT sonrası başlanılmalı
 - Preoperatif CEA normal ise de CEA takibi yapılabilir
 - Sensitivite %40-50 civarında (daha düşük)
 - Klinik nükse kadar geçen süre 1.5-6 ay
 - CEA yüksekliği teyit edilmeli; radyolojik tetkiklerle desteklenmeli

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

- Tedaviye yanıt takibi:
 - Tedavi öncesi ve her 1-3 ayda bir takibi önerilir
 - Tedavinin ilk 4-6 haftasında yükselme olabilir ('tumor lysis')
 - Sonuçlar test tekrarlanarak teyit edilmeli (aynı laboratuvar)
 - Radyolojik korelasyon önerilir

CA 125

- Fetal gelişim sırasında vücut kavitelerini ve overleri örten epitel tarafından üretilen bir glikoprotein
- Kullanıldığı primer kanser:
 - Over
- Yükseldiği diğer kanserler:
 - Endometrium, fallop kanalı, meme, akciğer, özofagus, mide, karaciğer, pankreas, serozal

CA 125

- Yükseldiği iyi huylu hastalıklar:
 - Menstrüel siklusun foliküler fazı, gebeliğin ilk trimestırı, endometriyoz, salpinjit, over kisti, pelvik inflamasyon, asit, plevral ve perikardial efüzyon, myom, siroz, hepatit, pankreatit, kalp yetmezliği, renal hastalıklar, diabet, divertikülit, sarkoidoz, tüberküloz, postoperatif dönem, radyoterapi

CA 125

- Taramada kullanımı önerilmez:
 - Sensitivite
 - n Evre I % 50
 - n Evre II-IV % 90
 - Spesifite % 98-99
 - PPV %1.5-3
- Ca125-TVU kullanımını değerlendiren çalışmaların mortalite sonuçları henüz açıklanmadı
 - PLCO, UK, Japon

CA 125

- Postmenopozal kadınlarda pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde önerilir (American College of Obstetricians and Gynecologists).
 - PPV yüksek
 - Onkolojik jinekolojiye yönlendirmede önemli
- Herediter over sendromlarında taramada önerilir (NCCN).

CA 125

- Yanıt değerlendirmesinde kullanımı standart
 - Ca 125 ile standart yanıt kriterleri arasında korelasyon iyi
 - Çoğu klinik çalışmada hem Ca 125 hem RECİST kullanılıyor
- Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) tanımı:
 - Tam yanıt:
 - Ca 125'in ve radyolojik-klinik bulguların normale dönmesi
 - Progresyon:
 - RECİST'e göre progresyon **ve/veya** Ca 125 progresyonu (2xnormal veya 2xnadir; en az 1'er hafta ara ile iki kez ölçülmeli)

CA 125

- Yanıtı değerlendirilmede ilk 4-8 hafta dikkat

CA 125

- Takipte nüksün iyi bir göstergesi:
 - Hastaların %70-80'inde radyolojik nüksten ortalama 3-4 ay (1-15 ay) önce yükselme saptanır
- İzole Ca 125 nüksün klinik önemi var mı?
 - MRC/EORTC çalışması:
 - n Randomizasyon: İzole Ca 125 nüksünde kt ile klinik nükste kt arasında
 - n KT ortalama 5 ay önce başlıyor
 - n Sağ kalım HR 1.01 (CI 0.82-1.25), p:0.91
 - n Yaşam kalitesi skorları klinik nükste tedavi ile daha iyi

CA 125

- MRC/EORTC sonuçları doğrultusunda CA 125 takibine gerek var mı?
 - NCCN evre I-IV (tam yanıtı) hastalarda her vizitte öneriyor
 - n İlk 2 yıl 2-4 ayda bir
 - n 3.-5. yıllarda 3-6 ayda bir
 - n 5. yıldan sonra yılda bir
 - Society of Gynecologic Oncologists
 - n Hasta ile +/- leri tartışılmalı

Alfafetoprotein

- Fetal organlar ve yolk sak tarafından üretilir.
- Kullanıldığı primer kanserler
 - Seminom dışı germ hücreli tümörler
 - Hepatosellüler karsinom
- Yükseldiği diğer hastalıklar:
 - Gastrointestinal kanserler, karaciğer hasarı, siroz, gebelik

AFP

- AFP yüksekliği
 - Evre I %10-20
 - Yaygın hastalık %40-60
 - Mediastinal primer %80
- Seminomlarda 10-16 ng/ml düzeyinde hafif yükseklik bildirilmiş vakalar var; daha yüksek değerler seminom dışı germ hücreli karsinom gibi tedavi edilmeli
- Yarı ömrü 4-5 gün

B-HCG

- Alfa subünitesi diğer hipofiz hormonları ile ortak
- Embriyonal karsinom, koryokarsinom ve seminomların % 15-25'i tarafından üretilir
- Nadiren akciğer ve gastrik kanserlerde artar
- Hipogonadizmde yalancı yükseklik olabilir

B-HCG

- Seminomda yüksekliği tümör yükü ile ilişkili; prognostik değil
- Yarı ömrü 18-36 saat

AFP ve B-HCG Seminom Dışı Germ Hücreli Karsinomda Prognostik

- İyi prognoz
 - AFP <1000 ng/ml **ve** B-HCG <5000 mIU/ml **ve** LDH <1.5xULN
- Orta prognoz
 - AFP 1000-10,000 ng/ml **veya** B-HCG 5000-50,000 mIU/ml **veya** LDH 1.5-10xULN
- Kötü prognoz
 - AFP >10,000 ng/ml **veya** B-HCG >50,000 mIU/ml **veya** LDH >10xULN

International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997

AFP ve B-HCG

- Yanıtı değerlendirilmede ve takipte standart yöntem
 - $\text{AFP} \leq 7$ günde, $\text{B-HCG} \leq 3.5$ günde bir yarılanmalı
- Beklenilenden daha yavaş düşüşlerin prognostik önemi net değil
 - İlk 7-10 gün tümör lizise bağlı yükselme olabilir
 - KT'ye bağlı kc hasarı AFP'yi yükseltebilir
 - KT'ye bağlı hipogonadizm B-HCG'yi yükseltebilir
 - Radyolojik remisyonda bazı hastalarda ılımlı yükseklikler stabil seyredebilir veya spontan düşebilir

AFP ve B-HCG

- Takipte değerli
 - Evre I
 - n Normale dönene kadar haftada bir
 - n İlk yıl her ay
 - n İkinci yıl her 2 ayda bir
 - n Üçüncü yılda her 3 ayda bir
 - n Daha sonra 6 ayda bir
 - KT ile
 - n Her kürde
 - n Daha sonra yukarıdaki gibi

AFP ve B-HCG

- Orşiektomi sonrası AFP veya B-HCG'nin yüksek seyretmesi, radyolojik metastaz olmasa dahi kemoterapi endikasyon oluşturur
- Takipte izole AFP veya B-HCG nüksü kemoterapi endikasyonu oluşturur (SSS ve testis araştırılmalı)

Prostat Spesifik Antijen

- Serin proteaz
- PSA yüksekliği
 - Prostat kanseri
 - Benign prostat hipertrofisi
 - Prostatik inflamasyon
 - Ejakülasyon (2 gün; 0.8 ng/ml)
 - Perineal travma
 - n Rektal tuşe: klinik anlamı sınırlı (0.26-0.4 ng/ml)
 - n Prostat biopsisi: 15-17 (3-30+) gün (8 ng/ml)
 - n TURP: 18 (12-30+) gün (6 ng/ml)
 - n Üriner retansiyon

PSA

- Serbest PSA/Total PSA oranı
 - PSA'nın ≤ 10 ng/ml olduğu 'gri' zonda kanser-BPH ayrımında değerli
 - Prostat ca'da serbest PSA düşük
 - Belirli bir eşik yok
 - n Serbest PSA/Total PSA $< \%10$ $\%56$ prostat ca
 - n Serbest PSA/Total PSA $\geq \%25$ $\%8$ prostat ca
 - Düşük serbest PSA/total PSA oranı agresif hastalığın göstergesi

PSA

- Tarama (4.0 ng/ml sınır kullanıldığında)
 - Sensitivite %70-80
 - Spesifisite %60-70
 - PPV ~%30
 - n PSA 4-10 ng/ml için PPV %25
 - % 75'i prostat bezi ile sınırlı
 - n PSA 10 ng/ml için PPV %42-64
 - <%50'si prostat bezi ile sınırlı

PSA İle Tarama

- Tarama ile mortalitede azalma ılımlı
 - ERSPC %20 azalma
 - PLCO azalma yok
- Riskleri var
 - Gereksiz tanı, biopsi ve tedavinin riskleri
- Uzman grup önerileri
 - ACS-AUA evet (50 yaş üzeri, yaşam beklentisi >10 yıl)
 - ACP hasta ile tartışılmalı
 - USPSTF-EU-Kanada hayır

PSA

- Tanı (NCCN, normal tuşe):
 - PSA >10 ng/ml biopsi (%67 prostat ca)
 - PSA 4-10 ng/ml biopsi (spesifisite düşük, biopsilerin %20'si ca)
 - PSA <4 ng/ml (biopsilerin %15 prostat ca)
 - n PSA ≤2.5 ng/ml takip
 - n PSA 2.5-4.0 ng/ml
 - velosite >0.35 ng/ml/yıl biopsi
 - serbest/total PSA ≤%10 biopsi
 - serbest/total PSA %10-25 takip
 - serbest/total PSA >%10 takip

PSA

- Yanıt değerlendirilmesinde ve takipte standart yöntem
 - Aktif takip 3-6 ayda bir
 - Küratif tedavi sonrası 6-12 ayda bir
 - Metastatik hastalıkta 3-6 ayda bir
 - Klinik çalışmalarda
 - Kemoterapi: 3-4 haftada bir
 - Hormonal tedavi: 4-6 haftada bir

CA 19-9

- Lewis A kan grubu antijeninin bir epitopu
 - Populasyonun %5-10'nu fenotipik Lewis negatif
- Kullanıldığı primer kanser:
 - Pankreas kanser
- Diğer kanserler
 - Üst GİS, kolorektal, hepatik, biliyer, over, akciğer, meme, uterus
- Benign hastalıklar:
 - Hepatobilier inflamatuvar hastalılar, tiroid hastalıkları, diabet, pankreatit

CA 19-9

- Taramada önerilmez
- Operabilite değerlendirilmesinde önerilmez
- Postoperatif takipte tek başına önerilmez
- Yanıt değerlendirmesinde kullanılabilir
 - Radyolojik olarak teyit edilmeli

* ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. J Clin Oncol 20 Nov 2006

AFP

- HCC için risk grubunda ultrason ile birlikte taramada önerilir:
 - Siroz (hepatit B ve C, alkol, primer biliyer, otoimmün, hemakromatoz, alfa1 antitripsin yetmezliği)
 - Hepatit B taşıyıcıları
- 6-12 ayda bir AFP-Ultrason
- 18,816 HBV hastası (Çin)
 - Randomize: AFP-Ultrason'a karşı gözlem
 - 86'ya karşı 67 HCC
 - 32 ölüme karşı 54 ölüm (HR 0.63)

Sonuçlar

- Tarama: PSA (?), AFP
- Tanı: PSA, CA125, AFP, B-HCG
- Prognoz: CEA, AFP, B-HCG
- Yanıt değerlendirmesi: PSA, CA15-3, CA125, CEA, CA19-9, AFP, B-HCG
- Nüks takibi: PSA, CEA, AFP, B-HCG, CA125 (?),

Sonuçlar

- Laboratuvarlar arasında fark olabilir
- Sonuçlar teyit edilmeli (aynı lab'da)
- Kemoterapi ile ilk 4-6 hafta yükselebilir
- Önerilen kullanım alanlarının dışına çıkılmamalı
 - Hasta ve hekimde anksiyete
 - Gereksiz tetkik ve invaziv girişimler
 - Kaynakların gereksiz tüketilmesi