

OVER TÜMÖRLERİNİN TANI VE TAKİBİNDE TÜMÖR MARKER'LARININ YERİ VE DEĞERİ

Sevgi Tezcan**

Kadın genital organ malign tümörlerinin erken teşhisi ve takiplerinde faydalanılan değişik bir çok tanı yöntemi olmasına karşılık overin karın içi bir organ olması ve anatomik lokalizasyonu dolayısıyla bu yöntemlerden faydalanılması çok sınırlı kalmaktadır. Bu bakımdan over karsinomlarının teşhisi genellikle geç klinik devrelerde, karın içi büyük kitleler veya asit olduğu zaman konulmaktadır. Son yıllarda karsinomun erken teşhisinde değer kazanan tümör marker'larının bütün genital organ karsinomlarında kullanılabilirse de en fazla over karsinomlarının erken teşhisinde ve tedavinin takibinde büyük rol oynar.

Gold ve arkadaşları (2,3) kolon kanserlerinde CEA* değerlerini yüksek olarak bildirdikten sonra yapılmış çeşitli çalışmalarda da diğer organ kanserlerinde ve gastroentestinal organların iltihabi hastalıklarında artmış değerler bulunmuştur (6,7,8,9). Özellikle endodermal orijinli malign tümörlerde CEA'nın normal değerlerden anlamlı olarak yüksek değerler kazandığı tesbit edilmiştir (2,3). Daha sonraları CEA ve benzeri antijen yapıya sahip maddelerin değişik histolojik yapıdaki tümörlerde, hipertrofik lezyonlarda ve hatta normal dokularda bulunabildiği gösterilmiştir (6,7). Bu araştırmalar CEA'nın diagnostik bir test olabilirliğini araştırmaya yöneltmiştir.

Diğer bir onkofetal antijen olan Alfa Feto-Protein (AFP) embrional, ve erken neonatal hayatın en major proteinidir; normal erişkinlerde yok denecek kadar azdır (16). AFP'nin özellikle hepatom ve karaciğer karsinomları olmak üzere, bazı tümörlerde yüksek miktarda sen-

** A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hst. ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

* (CEA) = Karsinoembrionik antijen

tezi söz konusudur. Siroz ve hepatitte % 50 oranında yüksek bulunmuştur. AFP'nin hücrelerin mitotik aktiviteleri sırasında salgılanması bu nedenle AFP üretiminin DNA blokajı ile durmaması ancak mitozun inhibisyonu ile durması enteresandır (4).

Hepatomlardan başka embrioner kökenli karsinomlardan testis over retroperiton ve mediasten kökenli teratoblastomlar ile sakro-koksigeal tümörlerde de AFP sentezi artmaktadır. Ayrıca, bazı mide kolon kanserleri, akut lenfoit lösemi, kronik miyeloid lösemi ve Hodgkinde de AFP yüksek bulunmaktadır (4,16). Over karsinomları içinde endodermal sinüs tümörlerinin teşhisinde özel bir yeri vardır ve diğer embrional hücreli karsinomlardan ayırıcı teşhis de kıymetlidir.

Human chorionic gonadotrophin (hCG) ve human placental lactogen (hPL) placental alkaline phosphatase (PAP) carcinoplacental proteinlerdir. Trofoblastik hastalıkların trofoblast hücreleri içeren ovarial tümörlerin teşhis ve takibinde spesifik sayılabilecek hCG ve özellikle beta-hCG önemli bir marker'dır.

Laktat Dehidrogenaz (LDH) enzimi kan laktatlarının privatlara değişmesini katalize eden redükte difosfonukleotik ortamda alfa-keto ve alfa-gama diketo asitlerinin redüksiyonunu katalize eden bir enzimdir.

Warburg, Munami ve Cori malign dokuların yüksek glikolitik aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir (16). Bu normal ve malign dokular arasında büyük bir fark olarak kabul edilir. Glukoliik aktivitenin yükselmesi ile LDH aktivitesinde bir artış beklenir (2). Awais over karsinomunun tanı ve takibinde prognostik indeks olarak serum LDH değerini kullanmaya çalışmıştır (2). Mc-Gowan ve arkadaşları over karsinomlu hastaların peritoneal sıvısında artmış LDH değeri gösterilmişlerdir (5). Keza Yavuz, Tezcan Tanbuğa yaptıkları çalışmalarda endometrium serviks Ca. ve over kanserlerinde SDLH aktivitesini yüksek bulmuşlardır (15).

MATERYEL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği Onkoloji Servisinde teşhis ve tedavisi yapılan 60 jinekolojik malign tümörü olan hasta 20 sağlıklı kadın ve 20 benign jinekolojik hastalığı olan çalışmaya alınmıştır. Hastalarda klinik histopatolojik muayene ve araştırmalarla kesin teşhise gidilmiştir. Rutin klinik ve labo-

ratuvar araştırmalarının yanında tümör marker'leri yönünden de değerlendirmeler yapılmıştır. Araştırma için kan örnekleri tedavi öncesi ve sonrası devrelerde alınarak RİA metoduyla (Macrotest) değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan vakalarda bulunan CEA değerleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi CEA değerleri kontrol grubunda ve benign jinekolojik hastalıklarda % 90 oranında 2,5 ng/ml'nin altındaki değerlerde bulunurken jinekolojik malign hastalarda % 48,4 oranında 2,5 ng/ml'nin üstünde bulunmuştur. CEA değerleri arasındaki bu farklılık istatistiki olarak önemlidir (p 0.001) kontrol grubunda ve benign jinekolojik hastalık grubunda 5.0 ng/ml üzerinde CEA değerlerine rastlanılmamasına rağmen malign jinekolojik tümörü olan hastaların % 28.3'ünde 5.0 ng/ml üstü değerler bulunmuştur.

Tablo 1 : Çalışmaya Katılan Vakaların CEA Değerleri (ng/ml)

	Hasta Sayısı	2.5	2.5 - 5	5
Kontrol Grubu	20	18 (% 90)	2 (% 10)	—
Benign Hastalık	20	18 (% 90)	2 (% 10)	—
Ovarial Tümör	60	31 (% 51.6)	12 (% 2.1)	17 (% 28.3)

CEA ile tümörün histopatolojik yapısı arasındaki ilişki araştırılmış ve tablo 2'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi CEA plazma değerleri ile tümörün yapısı arasındaki ilişkide önemli farklılıklar vardır. Adeno karsinomda bu değer % 43,5 oranındadır. Endodermal sinüs tümöründe ise % 68'e çıkmaktadır. Enteresan olan bulgu bu değerlerin % 78.9 oranında 5 ng/ml'nin üstüne çıkmış olabilir.

Çalışma tedavi öncesi ve tedavi sonrası CEA değerleri karşılaştırılmış sonuçlar tablo 3 de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi operasyon sonrası tümörün kısmen veya tamamen çıkartılmasına

bağlı olarak bir ay sonra yapılan kontrollerde düşen değerler görüldüğü halde rekürrens gösteren vakalarda özellikle de endodermal orijinli tümörlerin değerlerinde 6 ay ve 1 yılda yükselmeler görülmüştür. Remisyon gösteren vakalarda ise değerler stabil kalmıştır.

Araştırmada aynı grup hastalarda elde edilen SLDH aktivitesi sonuçları tablo 4 de gösterilmiştir. SLDH aktiviteleri CEA gibi teda-

Tablo 2 : Tümör Marker Değerleri ile Malign Ovarial Tümörlerin Histopatolojik Yapısı Arasındaki İlişki (ng/ml)

Tümörün Histopatolojik yapısı	Hasta sayısı	CEA 2.5 ng/ml	SLDH 192 mü/ml	AFP 20 ng/ml
Adeno Ca.	20	3	1	2
Endodermal sinüs tümörü	9	9	3	9
Disgerminoma	8	0	1	0
Teratokarsinoma	20	10	8	10
Diğerleri	3	0	0	0

Tablo 3

		Tedaviden Önce				Tedaviden Sonra			
		Hasta sayısı	CEA 2,5 ng/ml	AFP 20 ng/ml	SLDH 192 mü/ml	CEA 2,5 ng/ml	AFP 20 ng/ml	SLDH 20 mü/ml	
Rekürens Gösteren Vakalar	Tümörün tümünün çıkarıldı vakalar	22	6	6	4	13	4	4	
	Tümörün kısmi çıkarıldığı vakalar	10	5	1	1	3	2	1	
	Tümörün hiç çıkarılmadığı vakalar	8	5	3	2	6	3	2	
Remisyon Gösteren Vakalar	Tümörün tümünün çıkarıldığı vakalar	13	10	3	1	3	1	1	
	Tümörün kısmi çıkarıldığı vakalar	6	4	0	1	1	1	1	
	Tümörün hiç çıka- rılmadığı vakalar	1	1	1	0	1	0	0	

viden önce ve sonra değerlendirilmiştir. Malign tümörlerde tedaviden önceki SLDH aktivitesi ortalama değeri 422.06 en düşük değer 228 en yüksek değer 490 mü/ml olup tedaviden sonraki bütün vakaalrın ortalama değerleri 235.47 mü/ml en düşük değer 64 mü/ml en yüksek değer ise 450 mü/ml bulunmuştur.

Tablo 4 : Çalışmaya Katılan Vakaların SLDH Değerleri (mü/ml)

	Hasta sayısı	192	192
Kontrol grubu	20	20	0
Benign hastalık	20	18	2
Malign ovarial Ca.	60	46	14

AFP değerleri aynı grup hastada yapılmış ve tablo 5 te gösterilmiştir. Endodermal sinüs tümörlü vakalarda % 100 oranında AFP 20 ng/ml üzerinde değerlere ulaşırken disgerminom vakalarının hiç birinde yüksek değerler bulunmaması enteresandır. Diğer taraftan teratokarsinomlarda % 50 oranında 20 ng/ml üzerinde değerler bulunmuştur.

Tablo 5 : Çalışmaya Katılan Vakaların AFP Değerleri (ng/ml)

	Hasta sayısı	20	20
Kontrol grubu	20	20	0
Benign hastalık	20	20	0
Endodermal sinüs tümörü	9	0	9
Disgerminoma	8	8	0
Teratokarsinom	20	10	10
Diğer ovarial Ca.	23	22	1

TARTIŞMA

Malign tümörlerin erken teşhisi, hastalığın takibi ve tedavinin başarısının kontrolü için uygulanabilecek yöntemlerin araştırılması günümüzde de devam etmektedir. Bu çalışmalar içinde immüno-diagnostik testler ve bunlardan fetal antijenler dikkat çekicidir. Fetal antijenler içinde Gold ve arkadaşları tarafından kolon kanserlerinde CEA'nın yüksek değerlerde bulunması büyük umutlar getirmiştir. Kolon kanserleri yanında diğer organ kanserlerinde de, hatta gastroen-testinal organların ağır iltihaplarında da CEA'nın yüksek değerleri bulunmuştur. Keza SLDH aktivitelerinin ve AFP nin malign tümörlerde özellikle de endodermal orijinli tümörlerde anlamlı ve diagnostik değerde yüksek bulunması bu tümörlerde bir indeks olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür (1,10,11). Çalışmamızda tablo 1 de görüldüğü gibi benign jinekolojik hastalıklarda tümör marker'leri % 10 oranında normalden daha büyük değerlere ulaşırken malign hastalıkların büyük oranında örneğin % 48.4 unda CEA 2.5 ng/ml üstünde değerler bulunmuştur. Bu oranlar kolon kanserlerinde bulunan CEA değerlerine göre düşüktür. Keza, AFP oranları hepatomlar mide kolon kanserleri akut lenfoid lösemi kronik miyeloid lösemi Hodgkin deki AFP değerlerinden daha düşüktür (4,16). Kolon kanserlerinde bulunan CEA değerleri % 85 oranında 5 ng/dl üstünde bulunmuştur (2,6,3,5).

Çalışmamızda jinekolojik malign hastalıkların ancak % 48.4 unda CEA değerleri 2.5 ng/ml üstündedir ve 5 ng/ml üstü değerler ise vakaların % 28.11'inde tesbit edilmiştir. AFP değerleri ise çok anlamlı olarak ancak endodermal sinüs tümörlerinde vakaların hepsinde anlamlı olarak 20 ng/ml üzerinde bulunmuştur. Teratokarsinomlarda ise % 50 oranında 20 ng/ml üzerinde bulunurken disgerminomalarda vakaların hepsinde 20 ng/ml değerinin altında bulgular tesbit edilmiştir. Bu bulgular ayırıcı teşhis için önemlidir.

Çalışmamızda aynı gruplarda literatür bulgularına uygun SLDH aktiviteleri bulunmuştur (15). Over tümörü vakalarında normal değerlerin üzerinde SLDH aktivitesi bulunmasına rağmen tablo 4 de görüldüğü gibi normal değerlerin çok üzerinde rakamlar elde edilememiştir. Kontrol grubunda ortalama değerler 192.95 mü/ml iken malign tümör vakalarında ortalama değer 195.64 mü/ml bulunmuştur. Bu sonuçlara göre normal kontrol grubu SLDH aktivitesiyle malign over tümörü SLDH aktivitesi arasında literatürdekine uygun istatistik bir fark bulunamamıştır (15).

Çeşitli çalışma sonuçlarına göre tümör marker değerlerinin jinekolojik patolojilerdeki diagnostik değeri tartışmalıdır (2,9,3,5). Zira tümör marker değerleri özellikle CEA sağlıklı insanlarda sigara kullananlarda, bazı benign hastalıklarda, ağır enfeksiyonlarda görülebileceği bildirilmiştir (7,9,12). Malign ve benign hastalıklarda tümör marker değerleri ölçüldüğü ve karşılaştırıldığı zaman ortaya enteresan neticeler çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda CEA için 2.5 ng/ml, AFP için 20 ng/ml, SDH aktivitesi için 190 mü/ml değerler limit olarak kabul edilmiştir (6). Bununla beraber kontrol grublarında az oranda da olsa (% 3) yükselen değerlerin bulunması özellikle jinekolojik hastalıkların, tümörlerin teşhis ve takibinde tümör marker'lerinin değerlendirilmesinin değerini azaltmaktadır.

Serokin ve arkadaşları kendi araştırma sonuçlarını Gold ve Hansen'in araştırma neticeleri ile karşılaştırdıklarında gördükleri ilişkileri kullandıkları metod ve teknik farklılıklara bağlamışlardır (14). Bizim elde ettiğimiz sonuçlarla diğer bazı araştırmacıların sonuçları arasındaki farklılık kullanılan metod farklılıklarına bağlanabilir.

CEA benign hastalıklarda border vakalarda insitu Ca. endodermal olmayan erken klinik devrelerdeki hastalarda büyük farklılıklar göstermişse de CEA ile tümörün bazı özellikleri arasında yakın ilişki kurulabilir. Bu ilişki AFP, SLDH gibi diğer tümör marker'leri içinde enteresandır. Bu ilişkilerden bir tanesi tümör marker değerleri ile tümörün yayılım derecesidir. Stage III ve IV vakalarda anlamlı şekilde yüksek değerler bulunmuştur. CEA değerleri ile hastalığın klinik yayılımı arasındaki ilişki kolon kanserlerindeki gibi olmasına rağmen oran ve değerler daha düşüktür. Keza, AFP değerleri ile hastalığın klinik yayılımı arasındaki ilişki mide kolon kanserleri lösemiler ve Hodgkin de olduğu gibi olmasına rağmen oran ve değerler daha düşüktür (2,3,5).

Tümör marker değerleri ile tümörün histopatolojik yapısı arasındaki ilişki tablo 2 de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi endodermal orijinli tümörlerde tümör marker'leri kolon karsinomlarındakine yakın oranlarda bulunurken diğer histopatolojik yapılarda daha az yüksek değerler bulunmuştur. Bu değerler literatürle uygunluk göstermektedir (6). Kolon kanserlerinde ve gastroentestinal histolojisine benzer yapıya sahip endodermal tümörlerde CEA değerleri trofoblastik orijinli tümörlerde hCG değerleri anlamlı ve belirgin şekilde farklı yüksek değerlere sahiptir (6).

Kadın genital organ kanserlerinin teşhisinde en fazla güçlükle karşılaşılan grup over tümörleridir. Erken teşhis için vajinal yoldan uygulanan diagnostik testler kısıtlıdır. Semptomlar ise genellikle spesifik olmaktan uzaktır. Bu nedenle teşhis edilen over karsinom vakaları genellikle ileri klinik safhada olmaktadır. Dolayısıyla tedavi şansı azalmaktadır. Çeşitli tümör marker'lerinden yararlanılabilir. Tümör marker'leri diğer genital organ kanserlerinde diagnostik değeri sınırlı görülmekte isede endodermal orijinli over karsinomlarının teşhisinde tedavinin kontrolü remisyon ve rekürrenslerin takibi için uygun ve güvenilir bir yöntem olabilir.

ÖZET

Kadın genital organ kanserlerinin erken teşhisinde kullanılan ve geliştirilen özel muayene metotları ve laboratuvar metodlarına rağmen davranış özellikleri transvajinal ulaşılmaması nedeniyle erken teşhiste en fazla güçlükle karşılaşılan grup, over tümörleridir. Erken teşhis için vajinal yoldan uygulanan diagnostik testler fevkalade sınırlıdır. Semptomlar ise genellikle spesifik değildir. Bu nedenle teşhis edilen malign over tümörleri genellikle ileri klinik safhada olmaktadır. Dolayısıyla tedavi şansı azalmaktadır. Son yıllarda çeşitli tümör marker'lerinin over karsinomlarında da araştırılması teşhiste ve tedavinin takibinde kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Özellikle endodermal orijinli over karsinomlarının teşhis, tedavinin takibi, remisyon ve rekürrenslerin kontrolü için uygun ve güvenilir bir yöntem olabilirler.

SUMMARY

Tumor markers in the diagnosis and management of ovarian tumors

Although there are many specific laboratory and physical examination methods in diagnose of women's genital tumors, the ovarian tumors have some difficulties in early diagnose because of the location. In ovarian tumors the symptoms are not specific. So, the stage is high, when the excite diagnose was made up, and the chance of the rapy becomes very low. Recent years, the use of tumor markers in diagnose and in the management of therapy in ovarian carcinomas was begun to discuss. Maybe the idea is usefull specifically in diagnose and management of endodermal originated ovarian carcinomas.

KAYNAKLAR

1. Disaia P.J., Morcow C.P., Hoverback B.J. : CEA in cancer of the female reproductiv system. Serial plasma values correlated with disease state. *Cancer*, 1977, 39; 2365.
2. Gold P., Freedman S.D. : Demonstration of tumor spesific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorbtion technique. *J. Exp. Med.* 1965, 121; 439-462.
3. Gold P., and Freedman J.O. : Spesific CEA' sof the human digestive system. *J. Exp. Med.* 1965, 121 : 467-481.
4. Lau, L.H., Linkins B.A., Susan E. : AFP Am. J. Obstet. Gynecol. 124 : 533-1976.
5. Laurence D.J.R., and Neville A.M. : Foetal antigens and their role in the diagnosis and clinical management of human neoplasias. A review. *Br. J. Cancer.* 1972, 26-336-335.
6. Le Gergo P, Krupey J., and Hansen H.J. : Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *N. Eng. J. Med.* 1971, 285; 138-141.
7. Meeker WR, Kashmiri R, Hunter L, Clapp W and Griffen W.O. : Clinical evaluation of carsinoembrionic antigen test. *Arch. Surg.* 1973, 107; 266-274.
8. Reynosa G., Chu T.M., Guinan P., and Murphy G.P. : Carsinoembrionic antigen in patients with tumors of the urogenital tract. *Cancer* 1972 30; 1-4.
9. Reynosa G., Chu T.M., Holyoke D., Cohen E., Nemota T., Wang J.T., Chuang J., Murphy G.P. : CEA in patients with different cancers. *JAMA*, 1972, 220 : 361-365.
10. Van Nagel J.R. Jr. Meeker W.R., Parkër J.C., Harralson J.D. : CEA in patients with gynecological malginancy. *Cancer*, 1975, 36; 1372.
11. Pletich Q.R., Van Nagel J.R. Jr. and Goldenberg D.M. : Characterization of carsinoembrionic antigen (CEA) in the plasma and the tumors of patients with ovarian cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1974. 15 : 140.
12. Stevens D.P., Mackey R. : Increased CEA in heavy cigarette smokers. *Lancet*, 1973; 2; 1238.

13. Rto H., Kurikara S., Nishimura C. : Serum CEA in patients with carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.* 1978, 51; 468.
14. Serokin S.S, Kupchik H.Z. : Clinical comparison of the radioimmunoassays for CEA. *Immunol. Common.* 1972, 1 : 11-24.
15. Yavuz H., Tezcan S., Tanbuğa G. : Kadın genital organ karsinomlarında serum lactat dehidrogenaz enzim aktivitesi. *Ankara Tıp Bülteni*, 1982 C. 4, S. 2, 161-166.
16. William's Obstetrics. 16th Ed., 1980, p : 149, 261, 348.