

# Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri

TUMOR MARKERS IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Doç.Dr.Umur KUYUMCUOĞLU\*, Doç.Dr.Haldun GÜNER", Dr.Fuat DEMİRCİ\*, Prof.Dr.Mülazım YILDIRIM

\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

\*\* Gazi Üniversitesi Gazi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

Son yıllarda tümörlerin erken teşhisinde, tedavinin yönlendirilmesinde ve rekürenslerin saptanmasında birçok tümör belirteci rutin olarak uygulanır hale gelmiştir. Ama bu gelişmelere karşın tümör belirteçlerinin büyük çoğunluğu kanser erken tanısında özel ve duyarlı bir tarama testi olarak kullanılmamaktadır.

ideal bir tümör belirteci:

- Tümör içindeki bütün klonojenik hücreler tarafından salınmalıdır.
- Kolayca tespit edilmelidir.
- Düzei, tümör volümünü ve rezidüel tümörü paralel bir biçimde yansıtmalıdır.
- Malign olayı benign'den ayırmalıdır.
- Vücut kompartmanlarına tespit edilebilir miktarda salınmalıdır (1).

Hergün yeni bir tümör belirteci bulunmasına karşın yukarıdaki özellikleri taşıyan tümör belirteci henüz kullanıma girmemiştir. Günümüzde yaklaşım birden çok tümör belirtecini kombine kullanarak tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde sensitivite ve spesifiteye artırmak doğrultusundadır.

Tümör belirteçleri:

- Onkofötal antijenler
- Ektopik üretilen hormonlar
- Enzim ve izoenzimler
- Proteinler
- Hücre metabolizma ürünleri
- Tümörle ilişkili antijenler (monoklonal antikor tekniği ile serumda saptanırlar) dir (1). Tablo Tde yaygın kullanılan tümör belirteçleri toplu olarak görülmektedir.

Geliş Tarihi: 2.7.1992

Kabul Tarihi: 2.3.1993

Yazışma Adreai: Doç.Dr.Umur KUYUMCUOĞLU  
Söğütluçeşme Cad. Yavuztürk Sok.  
No: 35/4Altyol  
Kadıköy - İSTANBUL

Tablo 1. Jinekolojik malignansilerde tümör belirteçleri (1)

Malignansi Yeri	Tümör Belirteci
<b>Gestasyonal trofoblastik hast. Plasental yerleşimli tümör</b>	hCG hCG HPL
<b>Vulva kanseri (SCC)</b>	SCCA SSA
<b>Vajen kanseri</b>	SCCA SSA
<b>Serviks kanserleri</b>	
A. Skuamöz hücreli kanser	CEA SCCA SSA
B. Adenokanserler	CEA CA-125
<b>Uterus malignansleri</b>	
A. Endometrium kanseri	CA-125 SSA
B. Sarkom	CA-125 CA-125
<b>Tuba kanseri</b>	CA-125
<b>Over kanseri</b>	
A. Germ hücreli tümörler	(Tablo 2)
B. Gonadal stromal tümörler	FRP* Östradiol Progesteron Testosteron DHEA CA-125
O Epiteyal over kanserleri	CA-125 NB/70D SSA CA 19-9 CA 15-3 TPA* TAG 72* PLAP MOV-2* HMFG* SLEX*

## A. ONKOFETAL ANTİJENLER KARSİNOEMRYONİK ANTİJEN (CEA)

Karsinoemryonik antijen (CEA), I. ve II. trimestrda

fetal gastrointestinal traktusta tespit edilmiştir. III. trimesterde kaybolmaktadır. Hayatın geç dönemlerinde, endodermal kaynaklı tümörlerde, sirotiklerde ve fazla sigara içenlerde tespit edilmektedir. Gastrointestinal kaynaklı olmayan tümörlerde ve birçok jinekolojik malignanside bulunabilir.

CEA, skuamöz hücreli serviks kanserinde, erken olgularda yüksek değilken, ileri evrelerde tümör volumü ve metastaz oranı ile paralel düzeydedir. Bu nedenle tedaviye cevapta ve takipte önemli bir belirteçtir (1). Tanı konulmuş hastalarda yükselen CEA titresi rekürrensi göstermektedir (2).

Meier ve ark. (3), 36 kemoterapi yapılan ve rekürrens ve ilerlemiş serviks ca'lı hastada CEA ve SCCA (SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER ANTİJENİ)'yi tedavi sırasında birlikte tespit etmişler ve tedaviye cevap veren 13 hastada antijen düzeylerini (SCCA ve CEA) düşük, tedaviye cevap vermeyen 16 hastada SCAA ve CEA düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacılar iki belirtecin, kemoterapi yapılan hastalarda birlikte bakılmasının, tedavinin başarısını tahmin etmede duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

CEA, serviksin adenokanserinde endometrium adenokanserinden daha önemlidir (4). Endoservikal miroglandüler hiperplazilerin çoğunda CEA immunohistokimyasal olarak negatiftir. Oysa serviks adenokanserlerin büyük çoğunluğunda pozitifdir. Eğer başlangıçta CEA değeri yüksekse, seri serum CEA değerleri regresyon, progresyon ve rekürrenste bize önemli ipuçları verir (5).

Kjorstad ve Orjasaeter (6), çalışmalarında tümör evresi ile CEA arasında paralellik bulmuşlardır. Bu sonucun tersine Duk ve ark. (7)'nin yaptıkları geniş serili çalışmada, serviks adenokanseri tanısı konan 77 hastada, CEA, CA-125 ve SCCA birlikte bakılmış ve yalnızca CA-125 düzeyinin tümörün seyri ile paralellik gösterdiğini saptamışlardır. Yeni çalışmalarda bu üç belirtecin birlikte kullanılmasının daha yararlı olacağı ileri sürülmektedir. Tümör belirteçlerinin kombinasyonu, endometrium kanserinde de spesifite ve sensitiviteyi artırmaktadır.

CEA, SSA, CA-125 ve CA 19-9 Schwartz ve ark. (8)'nin çalışmasında birlikte araştırılmış, SSA ve CA-125, CA 19-9 yada CEA'dan daha sensitif bulunmuştur.

Epitelyal over karsinomlarında, CA-125 en sık kullanılan tümör belirteci olmasına karşın, birçok araştırmacı epitelyal over tümörlerinde değişik tümör belirteçlerini kombine araştırmışlardır. Bir çalışmada, CA-125, CA 19-9 ve CEA birlikte bakılmış ve bu üçünün tek başına CA-125'e göre hastalığın araştırılmasında ve monitörize edilmesinde bir üstünlüğü olmadığı ileri sürülmüştür (9). Mac Donald ve ark. (10), CEA, CA-125, CA 19-9 ve HMFG'yi (Milt Fat Globule Protein) birlikte bakmışlar ve her tek başına değerlendirilmesi yerine

birlikte bakılmasının daha uygun olduğunu ileri sürülmüştür.

Tholander ve ark. (11)'nin çalışmasında, 295 adneksiel kitlesi olan ve laparotomi sonrası %48'ine epitelyal över kanseri tanısı konan olgularda, tedaviden önce PLAP, TPA, CEA ve CA-125 bakılmış, över kanserli hastalarda CA-125 sensitivitesi %88, spesifitesi %83 bulunmuştur. CEA, 17 müsinöz över kanserli hastanın 15'inde yüksek bulunmuştur. TPA (Tissue Polypeptide Antijen) ve PLAP (Plasental Alkalen Fosfataz) sensitivitesi düşük bulunmuştur (%53, %46). Adneksiel kitlede malignansiye karar vermek için, CA-125'le birlikte CEA'nında bakılması tek başına CA-125'e göre daha sensitif bulunmuştur.

#### ALFA-FETOPROTEİN (AFP)

AFP yaygın olarak kullanılan ilk onkofetal proteindir. Fetusingastrointestinal sisteminde, karaciğerinde, yolk sac'da sentez edilmektedir. Yükselmiş AFP özellikle germ hücreli tümörlerde görülmektedir. Germ hücreli tümörlerde AFP yanında LDH (Laktik dehidrogenaz) hCG ve CA-125'de yükselmektedir. Bu belirteçler germ hücreli tümörler için spesifik değildir ve bunlarla tümörün histolojik olarak pür ya da mikst olduğunu saptamak mümkün değildir (12). Germ hücreli över tümörlerinde sık olarak kullanılan tümör belirteçleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Kowa ve ark. (13)'nin yaptıkları çalışmada germ hücreli tümör olgularının tamamına yakınında AFP yüksek bulunmuştur. Teşhiste ve tedavide güvenilir ve kullanılabilir bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür.

Tablo 2. Germ hücreli over tümörlerinde tümör belirteçleri (1)

Tümör	hCG	AFP	LDH	CA-125
Mikst germ hücreli tm.	+	+	+	+
Embryonal kanser	+	+	+	+
Endodermal sinüs tm.		+	+	?
Disgerminoma	.	-	+	+
immatür teratom	-	+	+	+
Koriokarsinoma	+	-	+	?

#### B. EKTOPIK ÜRETİLEN HORMONLAR HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN

Gestasyonel trofoblastik hastalık teşhis ve takibinde en önemli belirteç hCG'nin beta subünitidir. hCG sinsisyotrofoblastlardan üretilir. İki glukoproteinden oluşur. Alfa zinciri FSH, LH ve TSH'nin alfa zinciri ile aynıdır. Beta subüniti ayrıdır ve bu hormona biyolojik ve immünolojik spesifitesini kazandırmaktadır. Beta-hCG ilk kez 1972'de RIA ile saptanmıştır (14).

Mol hidatiformda uterus boşaldıktan sonra seri beta-hCG yapılarak hasta takip edilmelidir. Beta-hCG

titresinin seyri hastalığın seyrini somut olarak göstermektedir.

Çok yakın zamanda yapılan çalışmalarda, monoklonal antikor RIA tekniği ile yalnızca alfa-beta hCG molekülünden ayrılan serbest beta-hCG (free beta-hCG) subüniti ölçülmektedir (15). Serbest beta-hCG düzeyine bakılarak hangi hastalarda spontan regresyon olacağı, hangi hastaların progresif seyredeceği önceden tahmin edilmektedir.

Öztürk ve ark. (16)'ları immunoradyometrik yöntemlerle normal gebelerde, komplike olmayan mol hidatiformlu hastalarda, koryokarsinomalı hastalarda ve normal kontrol grubunda total hCG ve subunitlerini ölçmüşlerdir. 45 yaşın üzerinde normal kadınların serumunda düşük hCG ve düşük alta-hCG %15,3 ve %66 oranında tesbit edilirken, bu grubun %0.6'sında düşük düzeyde serbest beta-hCG tespit etmişlerdir. Normal gebelik süresince CG ve subunitleri yüksek seyretmiştir. Ancak serbest beta-hCG 5 haftalık gebelikte total hCG'nin %1'inden az, 10 haftalık gebelikte ise %0.5'inden daha az bulunmuştur. Bu bulguların tersine mol hidatiformlu 7 hastanın hepsinde ise serbest beta hCG total hCG'nin %5'inden fazla bulunmuştur. Normalde patolojik süreç geçiş arttıkça total hCG'deki serbest beta-hCG oranı artmaktadır. Bu orana bakılarak hastalığın seyri ve prognozu hakkında önceden tahminde bulunabileceği ileri sürülmüştür.

Eskiden trofoblastik psödomütömler olarak bilinen, sito ve sinsisyotrofoblastlar arasındaki intermedier hücrelerden kompoze olan plasental yerleşimli trofoblastik tümörlerde (plasental site tumors) beta-hCG genellikle çok yükselmezken, (normal yada 3000 mIU/ml'nin altında, hPL spesifik olarak artmakta ve en önemli belirteç olmaktadır (17).

Germ hücreli tümörlerde hCG yükselmektedir. Mikst germ hücreli tümörlerde (MGHT), embryonal karsinoma, overyal koryokarsinomada hCG yüksektir. hCG disgerminomada ise daha düşüktür.

#### **SEKS STEROİDLERİ: (Estradiol, Progesteron, Testosteron)**

Granüloza ve teka hücreli tümörler sıklıkla östrojen üretirler. Eğer serum östradiol değeri preoperatif olarak yüksekse takipte bir belirteç olarak kullanılır. Över follikülünde granüloza hücreleri tarafından üretilen ve yeni bulunan follikül düzenleyici protein (FRP) granüloza hücreli tümörlerde bir tümör belirteci olarak kullanılmaktadır (18).

Sertoli-Leydig hücreli tümörler, östrojen, progesteron, adrenokortikal steroidler hatta eritropoietin salgıladıkları bildirilmesine karşın tipik olarak androjen üretirler (19).

Östrojen fazlalığı yada virilizasyon bulguları olan kadınlarda ilave olarak adneksial kitlede varsa, serum hormon düzeyleri tesbit edilmelidir. Yüksek olan hormon tedavi sırasında ve prognozu takipte bir tümör belirteci olarak kullanılır. Ayrıca CA-125'de bakılmalıdır.

*Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3*

#### **ÜRİNER GONADOTROPİN FRAGMAN (Human Chorionic Gonadotropin Beta Core Fragment)**

Nam ve ark. (20)'ları tarafından bir belirteç olarak araştırılmıştır. Bu ürün fragman invaziv serviks Ca'da %26-77 oranında yüksek bulunmuştur. Bu fragmanı ve SCCA'yı birlikte değerlendirmişler ve hastalarda %67 oranında iki belirteci de yüksek bulmuşlardır.

#### **C. ENZİM VE İOENZİMLER**

##### **LDH (Laktik Dehidrogenaz)**

LDH düzeyinin disgerminomada tedaviye cevapla paralel olduğu saptanmıştır (21). LDH diğer germ hücreli tümörlerde de yükselebilir. LDH epitelyal över kanserlerinde de sıklıkla yüksek olurken, disgerminomada yalnızca iki hızlı fraksiyonu (LDH-1 ve 2) yüksek bulunmuştur (22).

##### **NÖRON-SPEŞİFİK ENOLAZ**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha önce nöroendokrin hücrelerinde ve onların neoplazili dokularında arttığı saptanan nöron spesifik enolaz izoenziminin immatür teratoma ve disgerminoma olgularında da arttığı saptanmıştır (23).

##### **PLASENTAL ALKALEN FOSFATAZ (PLAP)**

Epitelyal över kanserlerinde HMFG-2 (Milk fat globule protein) ve CA-125 ile bakılmış ve lokalize hastalıkta CA-125'in tek başına bakılmasına göre daha anlamlı olduğu Heri sürülmüştür (24).

#### **D. PROTEİNLER**

##### **SERUM LİPİDE BAĞLI SİALİK ASİT (SSA)**

Non-spesifik bir tümör belirtecidir (25). Yalnız jinekolojik tümörlerde değil, bütün tümörlerde düzeyi yükselmektedir. SSA'nın vulva ve vajen kanserlerinde yükseldiği, Shwartz ve ark.ları (8) tarafından gösterilmiştir. Servikal kanser klinik bulgularına sahip hastaların %63'ünde yüksek bulunmuştur (8). Endometrium kanserinde SSA, CEA, CA 19-9, CA 125, CA 72 (TAG 72) ve CA 15-3 değişik kombinasyonlar yapılarak araştırılmaktadır.

SSA över adenokanserinde spesifik bir tümör belirteci olmamasına karşın, yaygın kullanılan potansiyel tümör belirteci olarak, benign ve malign över tümörlerinde de yükselmektedir (26). Epitelyal över kanseri tedavisinin bütün fazlarında SSA düzeyi CA 125 ile paralellik göstermektedir (27,8). Bu iki belirtecin birlikte kullanılması spesivite ve sensitiviteyi tek başına kullanılmasına göre daha da arttırmaktadır (8).

Shimizu ve ark. (28)'da jinekolojik tümörlerde serum sialik asit düzeylerini araştırmışlar ve SSA'yı kanserin spesifik tipi ile ilişkili bulamamışlar, ancak kanser hücrelerinin yüzeyine normal hücrelerden fazla bulmuşlardır. Bu çalışmada, över kanserli hastaların SSA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. SSA evre Tde %55.6, evre 2'de %62.5, evre 3'de %70, evre 4'de %80 hastada yüksek bulun-

muştur. Bu belirtecin tanı için spesifik olmadığı, ama hastalığın prognozunu ve tedaviye cevabı gösterdiği ileri sürülmüştür.

#### GEBELİKLE İLGİLİ PROTEİNLER

Birçok gebelikle ilişkili protein, gestasyonel trofoblastik hastalık için potansiyel bir tümör belirteci gibi değerlendirilmektedir (29,30). Bunlar; pregnancy specific 1 glucoprotein (SP 1), plasental proteinler 5, 10, 11 ve 12'dir.

### E. HÜCRE METABOLİZMA ÜRÜNLERİ

#### F. TÜMÖRLE İLİŞKİLİ ANTİJENLER

##### SÜUAMÖZ HÜCRE KANSER ANTİJENİ (SCCA)

SCCA 1977'de Torlgoe (31) tarafından bulunmuştur. İnsan servikal squamöz hücreli kanser dokularından elde edilen tümörle ilişkili antijenin (TA-4) 14 subfraksiyonundan biridir. Kato ve Torlgoe (31) çalışmalarında vulva kanserli hastaların %42'sinde vajen kanserli hastaların %17'sinde yükselmiş SCC antijen düzeyi buldular.

SCCA serviks squamöz hücreli karsinomunda da yüksek bulunmuştur. Neunteafel ve ark. (32) SCCA'yı primer serviks ca'lı hastalarda %63, rekürrent serviks ca'lılarda %68 oranında yüksek bulmuşlardır. Çalışmalarında kontrol grubuyla servikal displazil hastaları karşılaştırdıklarında, iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu nedenle serviks ca taramasında SCCA kullanışlı değildir. Ancak invazyon yada rekürrens varsa, tedaviye cevapta ve monitörizasyonda kullanışlı bir belirteçtir görüşünü Heri sürmüşlerdir.

Ngan ve ark. (33), kemoterapi yapılan rekürrent ve ilerlemiş serviks ca'lı 15 hastanın 13'ünde (%86.7) klinik cevapta SCCA düzeyi arasında paralel cevap bulmuşlardır. Senikjian ve ark. (34)'nin çalışmasında 15 gebe, 23 benign jinekolojik hasta ve 52 kontrol grubunda serum SCCA düzeyi %96 normal (2 ng/ml) bulunurken, servikal displazide %16, Evre I'de %34, Evre II'de %64, Evre III'de %84, Evre IV'de %85, rekürrenste %65 oranında yüksek bulunmuştur.

Duk ve ark.'ın (34) yaptığı geniş serili çalışmada, tedaviden önce, Evre I'de %37, Evre IV'de %90 oranında serum SCC antijen düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Tedaviden sonra spesifite %91, sensitivite %79 bulunmuştur. SCC antijen düzeyi squamöz hücreli serviks kanserinin regresyon, progresyon ve rekürrensini göstermede önemli ve güvenilir bir belirteçtir. Giderek yükselen düzey kötü prognozu, düşen düzey regresyonu göstermektedir (34,36,37,38).

Hastalığın başlangıcında SCC antijen düzeyinin bazı servikal intraepitelyal neoplazi olgularında yüksek, bazı serviks kanserli olgularda düşük bulunması nedeniyle bu belirteç bir tarama testi olarak kullanılmamaktadır.

Serviks adenokanserinde SCC antijenin yeri yoktur ama, eğer tümörün histopatolojisi adenosquamous kanser şeklinde ise SCC antijeni bakılmalıdır. Başlangıçta yüksekse tedavinin takibinde bile yardımcı olabilir.

#### CA-125

CA-125, monoklonal antikor tekniği Ne saptanan tümörle ilişkili bir antikordur. Normal serum değeri 35 U/ml'den küçük olmalıdır. CA-125, epitelyal över kanserleri için spesifik değildir. Diğer jinekolojik kanserlerde de yüksektir. Germ hücreli tümörlerde (39), gonadal stromal tümörlerde (40), serviks ve endometrium adenokanserinde de (41) yüksektir. Ayrıca pankreas kanserinde hastaların çoğunda, meme, kolon ve akciğer kanserli hastaların da bir kısmında yüksektir.

CA-125, benign hastalıklarda da yüksektir. Endometrioziste (43), gebelikte I. trimesterde, PID'de, myom, ektopik gebelik ve müsinöz/seröz kistadenomda da (44) yüksektir.

CA-125'in spesifitesel premenapozal kadınlarda, postmenapozal kadınlara göre daha düşüktür (45). Çünkü premenapozal kadınlarda CA-125 düzeyini yükselten benign olaylar sık görülür (PID, ektopik gebelik, endometriozis vb.). Yükselmiş CA-125 düzeyi yanında, adneksiyel kitleye sahip postmenapozal kadınlar över malignitesel yönünden mutlaka araştırılmalıdır.

Epitelyal över tümörleri genellikle ileri evrelerde (III, IV) teşhis edilebilirler ve jinekolojik tümörler içinde en fazla mortalite oranına sahiptirler. Kemoterapiyle remisyon %60-95 oranında sağlanmaktadır (40). Bu nedenle kemoterapi yapılan hastalarda tedaviye cevabı gösteren tümör belirteçleri çok önemlidir. Epitelyal över kanserlerinde hala tümöre spesifik bir antijen bulunmamıştır. CA-125, üzerinde en çok çalışılan tümör belirtecidir.

CA-125'i, över karsinomunda tarama testi olarak araştıran geniş serili çalışmalar yapılmıştır. Zurawski ve ark. (46) 40 yaşın üzerinde 1082 asemptomatik kadında yalnızca CA-125 araştırmışlardır. Einborn ve ark. (47) ise 40 yaş üstünde 550 hastada periyodik CA-125 tespiti yanında pelvik muayene ve ultrasonografi yapmışlardır. Her iki çalışmada da varılan sonuç, CA-125'in tek başına saptanmasının över ca taramasında spesifik olmadığı doğrultusundadır.

CA-125, över kanseri tanısı almış hastaların takibinde önemli bir yer almaktadır. CA-125 düzeyi över ca tanısı konmuş hastaların %90'ında regresyon ve progresyonu göstermektedir (42). Tedavi öncesi ve tedaviden sonra mutlaka seri serum CA-125 düzeylerine bakılmalıdır.

Epitelyal över tümörlerinde, antijenik tümör belirteçlerini kombine kullanmak, spesifite ve sensitiviteyi artırmaktadır. Epitelyal över kanserinde monoklonal antikor tekniği ile saptanan birçok tümörle ilişkili antijen bulunmuştur. Bunlardan en umut verici olanlardan biri NB/70K'dır (48). NB/70K CA-125'in tersine yalnızca

müsinöz över kanserlerinde çok az yükselir ve tümörün histolojik tipi, grade'i ve diteransiyasyonu ile ilişkisiz olarak bütün epitelyal över kanserlerinde düzeyi yükselen bir tümör belirteçidir. Tümörün bütün evrelerinde serum düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir. Erken dönemde hastaların %50'sinden daha fazlasında NB/70K yükselmektedir (49). Bu gerçekler NB/70K'yı potansiyel bir tümör belirteci yapmaktadır. NB/70K, CA-125 gibi hastalığın monitörizasyonunda kullanılmaktadır (50). CA-125 ve NB/70K'nın kombine bakılması ise hastalığın erken tanısında daha efektif olmaktadır (51).

CA-125'in diğer belirteçlerle kombine edilmesinin hastalığın belirlenmesinde ve monitörizasyonunda etkinliğine ilişkin çeşitli çelişkili sonuçlar mevcuttur. CA-125, CA-19-9 ve CEA ile yapılan bir çalışmada üçünün tek başına CA-125'e göre hastalığın araştırılmasında ve monitörizasyonunda bir üstünlüğü olmadığı ileri sürülmüştür (9). Bir başka çalışmada ise CA 19-9'un CA-125 ile birlikte bakılmasının CA-125'in tanılma değerini arttırdığı ileri sürülmüştür (52). Başka bir çalışmada ise TPA (doku polipeptid antijen) ve CA-125'in kombine bakılmasının tek başına bakılmalarına göre daha sensitif olduğu bildirilmiştir. Yine Yabushito ve arkadaşları (53) CA-125 yanında TPA, CEA, ferritin ve immüno-süpresif asidik proteini, benign ve malign jinekolojik hastalıklarda tespit etmişler ve genel olarak jinekolojik malignansilerle CA-125'in en fazla pozitif olan belirteç olmasına rağmen hastalığın teşhisinde ve monitörizasyonunda CA-125 ile birlikte diğer belirteçlerinde bakılmasının daha uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kemoterapi uygulanan 57 hastada CA-125'in PLAP ve TPA ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada Hording ve arkadaşları (54) CA-125'in tümör regresyonu ve progresyonunu göstermede diğerlerinden üstün olduğunu ancak mikroskopik hastalığı göstermede yeterli olmadığı ileri sürmüşlerdir.

Vardi ve arkadaşları (55)'nin yaptığı bir çalışmada ilerlemiş över kanseri olan 49 olguda tedavi öncesi ve second-lock laparotomi sonrası CA-125 ve SSA ayrı ayrı ve kombine bakılmıştır. Hastalığın regresyon ve progresyonunu göstermede SSA %100 sensitif, negatif second-lock olgularda %73 spesifik, pozitif second lock olgularda %87 sensitif bulunmuştur. Bu iki belirteç birlikte bakıldığında pozitif olgularda sırasıyla bu oranlar %92 ve %100 bulunmuş, negatif olgularda %80, %55 ve %88.9 bulunmuştur. SSA ve CA-125'in kombine kullanılması (tanısı konmuş olgularda) hastalığın takibinde yanılmayı minimuma indirmektedir. Son yıllarda CA-125 germ hücreli över tümörlerinde de çalışılmaktadır. CA-125 düzeyi germ hücreli över tümörlerinde de hastalığın gidişi ile paralellik göstermektedir (39,40). Gonadal stromal tümörlerde CA-125 yine takip ve tedavide güvenle kullanılan bir tümör belirteçidir. Kivinen ve ark. (40)'nin çalışmasında 11 hastanın 11'inde de CA-125 seviyesi yüksek bulunmuştur.

CA-125'in tanındaki yeri diğer jinekolojik malignansilerde de araştırılmıştır. Niloff ve arkadaşları (41) vulva kanseri olan hastaların %14.3'ünde CA-125'in serumda yüksek olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada serviks adenokarsinomlu hastalarda CA-125 %33 olarak yüksek olarak bulunmuştur. Niloff ve arkadaşları (41) bu çalışmada endometrium kanseri olan hastalarda Evre-I ve II'de hiçbir hastada CA-125'i yüksek olarak bulunmazken, Evre-IV'de ve rekürrens vakalarında hastaların %78'inde yüksek olarak saptamışlardır. Duk ve arkadaşları (56) cerrahi Evre-III'de %55, Evre-IV'de %86 yükselmiş CA-125 düzeyi bulmuşlardır. Evre-I ve II'de ise eğer hastalık extrauterin yayılım gösteriyorsa CA-125 düzeyi ile paralellik olduğunu bildirmişlerdir. Pastner ve arkadaşları (57) klinik ve cerrahi Evre-I ve II'deki hastaların %98'inde normal serum CA-125 düzeyi bulunurken, Evre-III ve IV'de ise preoperatif yüksek CA-125 düzeyi saptamışlardır. Aynı çalışmada klinik olarak Evre I ve II'de extrauterin yayılım saptanan olgularda cerrahiden önce %87 oranında yüksek CA-125 seviyesi bulunmuştur.

Bu veriler klinik olarak Evre I ve II düşünülen endometrium kanseri vakalarında, eğer CA-125 düzeyi yüksekse, bu extrauterin yayılma veya kötü prognoz konusunda bize ipucu verebileceğini göstermektedir.

Endometrium kanserinde CA-125 ile beraber CA-72, CA 15-3 ve TAG-72 (CA-72)'nin extrauterin yayılım ile ilişkisi ve CA-125'in tek başına ve TAG-72 ve CA 15-3 ile birlikte tanı koydurucu değeri Soper ve ark. (58) tarafından araştırılmış, 109 vakalık seride hastalığı uterusla sınırlı hastaların %12'sinde CA-125 değeri normalden yüksek iken, extrauterin yayılım olan olguların %65'inde CA-125 yüksek olarak bulunmuştur. CA-125'in sensitivitesi %65, spesifitesi ise %88 olarak hesaplanmıştır. TAG-72 lokalize olguların %4'ünde yüksek iken, metastazlı olguların %30'unda yüksek bulunmuştur. CA 15-3 lokalize olguların %17'si, metastazlı olguların ise %65'inde yüksek olarak bulunmuştur. TAG-72 yada CA 15-3 düzeylerinin CA-125 ile kombinasyonunun, CA-125'in tek başına olan sensitivite ve spesifitesini artırmadığını göstermişlerdir.

Peters ve ark. (59), uterus sarkomlarında seri serum CA-125 düzeylerinin, tümör yanıtıyla paralellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Pastner ve arkadaşları (60) ise erken klinik evredeki uterus sarkomlarında CA-125 düzeyinin yüksek bulunmasının extrauterin yayılımı gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

CA-125 yanında birçok tümörle ilişkili antijen (CA 15-3, CA 19-9, CA-72 gibi) saptanmasına karşın klinik kullanımları kısıtlıdır.

Son yıllarda, monoklonal antikor tekniği ile saptanan kanserle ilişkili serum antijen (CASA) ve ovaryen serum antijen (OSA)'de over kanserlerinde yüksek olarak bulunmuştur. McGuckin ve arkadaşları (61) iki belirteci CA-125 ile karşılaştırdıkları bir çalışmada, CASA ve OSA'nın tümörü erken dönemde saptamada CA-125'ten daha duyarlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Van Nagell JR Jr, Donaldson ES, Gay EC et al. Carcinoembryonic antigen in carcinoma of the uterine cervix: 1. The prognostic value of serial determination. *Cancer* 1978; 42:2428.
2. Kjørstad AE and Orjasaeter H. The prognostic value of CEA determinations in the plasma of patients with S.C.C. of the cervix. *Cancer* 1987; 50:283.
3. Meier W, Eiermann P, Stieber A, Fateh-Moghadam A, Schneider A, Hepp H. Squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen level as prognostic factors for the response of cervical carcinoma to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990; 38:6.
4. Ueada S, Tsubura A, Izumi H et al. Immunohistochemical studies on carcinoembryonic antigen in adenocarcinoma of the uterus. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33:59.
5. Kjørstad KE, and Orjasaeter H. The prognostic significance of carcinoembryonic antigen determinations in patients with adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1984, 19:284.
6. Kjørstad KE, Urjasaeter H. CEA antigen levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol Oncol* 1984; 49:1866.
7. Duk JM, Aalders JG et al. Tumor markers CA-125, squamous cell carcinoma antigen, and CEA in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 73:661.
8. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT et al. Circulating tumor markers in the monitoring gynecologic malignancies. *Cancer* 1987; 67:353.
9. Bast RC, Jr Clug TL, Schaetzl E et al. Monitoring human ovarian cancer with a combination of CA-125, CA 19-9, CEA. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:553.
10. Mac Donald F, Bird R, Stokes H, Russel B, Crocker J. Expression of CEA, CA-125, CA 19-9 and human milk fat globulin membrane antigen in ovarian tumors. *J Clin Pathol* 1988; 41:260.
11. Tholander B, Taube A et al. Pretreatment serum levels of CA-125, CEA, TPA, PAP in patients with ovarian carcinoma borderline trms or benign adnexial masses: Relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1990; 39:16.
12. Panza N, Pacillo G, Campanella L et al. Cancer antigen 125, tissue polypeptide antigen, CEA and beta-chain hum'n chorionic gonadotropin as serum markers of epitelyal ovarian carcinoma. *Cancer* 1988; 61:76.
13. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990; 39:160.
14. Vaitikaitis JL, Braunstein GD and Roll GT. A radioimmunoassay which spesifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynel* 1972; 113:751.
15. Khazaeli MB, Hedayet MM, Hatch KD et al. RiA for free beta hCG assay for early detection of persistent trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:320.
16. Ozturk M, Berkowitz R, Goldstein D, Bellet D, Qands JR: Differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:193.
17. Young RM and Scully RF. Placental site trophoblastic tumor: current status. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:248.
18. Rodgers KF, Montz FJ, Scott L et al. Inhibition of ovarian cancer cell proliferation in vivo and incorporation of H-thymidine in vitro after follicle regulatory protein administration. *Obstet Gynecol* 1989; 73:66.
19. Montag TW, Murphy RE and Relinson JL. Virilizing malignant lipid cell tumor producing eritropoietin. *Gynecol Oncol* 1984; 19:98.
20. Nam JH, Chang KC, Chambers JT, Schwarz PE, Cole LA. Urinary gonadotropin fragment, as new tumor marker: use in cervical and vulvar cancers. *Gynecol Oncol* 1990; 38:66.
21. Sheiko MC and Hart WR. Ovarian germinoma (dysgerminoma) with elevated serum lactic dehydrogenase: case report and rewiev of literature. *Cancer* 1982; 49:994.
22. Fujii S, Koniski I, Suzuki A et al. Analysis of serum lactic dehydrogenase levels and its isoenzymes in ovarian dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1985; 22:65.
23. Kawata M, Sekiya S, Hatakeyama R, Tekamizawa H. Neuron-specific enolase as a marker for immatur teratoma and dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1989; 32:91.
24. Ward BG, Cruickshank DJ, Tucker DF et al. Independent expression in serum three tumor associated antigens: CA-125, placental alkaline phosphatase and HMFG 2 in ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94:696.
25. Dnistrian A and Schwartz MK. Lipid-associated sialic acid. *Clin Chem New* 1985; 11:10.
26. Shamberger R.J. Serum sialic acid in normals and cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22:647.
27. Pastner B, Mann WJ, Vissicchio M et al. Comparison of serum CA-125 and lipid associated sialic acid in monitoring patients with invasive ovarian adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 30:98.
28. Shimizu Y, Hasumi K, Masubichi K, Ukudaira Y. Managements of patients with gynecologic cancer by serum sialic acid determination. *Gynecol Oncol* 1989,33:231.
29. Inaba N, Ishige H, Ijichi M et al: Possible new markers in trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:973.
30. O'Brien TJ. Trophoblastic disease monitoring. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:240.
31. Kato H and Torigoe T. RiA for tumor antigen of human squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977, 40:1621.

32. Neunteufel W, Iatra G, Bieglymayer C. Serum squamous cell carcinoma antigen levels in women with neoplasm of the lower genital tract in healthy controls. *Arch Gynecol Obstet* 1989; 244:343.
33. Ngan HYS, Wong LC, Chan SYW, MA HK. Use of serum squamous cell carcinoma antigen assay in chemotherapy treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37:260.
34. Senikjian EK, Young JM, Weiser PA et al. An evaluation of squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:433.
35. Duk JM, De Bruijn HWA, Gronier KH et al. Cancer of the uterin cervix: sensitivity and spesifity of serum squamous cell carcinoma antigen determinations. *Gynecol Oncol* 1990; 39:186.
36. Kato H and De Bruijn HW. Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the cervix and vagina. *Exerpta Medica* 1987:1.
37. Kato N, Moriok H, Aramki S et al. Prognostic significance of the tumor antigen Ta-4 in squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:350.
38. Mauro T, Shibata K, Kimura A et al. Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterin cervix. Serial determinations and tissue localization. *Cancer* 1985; 56:302.
39. Altaras MM, Goldberg GL, Lewin W et al. The value of Cancer Antigen-125 as a tumor marker in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1986; 25:150.
40. Kivinen S, Kuoppala T, Leppilampi M et al. Tumor associated antigen CA-125 before and during treatment of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67:468.
41. Niloff JM, Klug TL, Schaetzi E et al. Elevation of serum CA-125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:1057.
42. Bast RC, Jr Klug TL, St John E et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883.
43. Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 46:790.
44. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J et al. Serum CA-125 levels in preoperatif evaluation of pelvic mass. *Obstet Gynecol* 1988; 71:75.
45. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavln PI et al. Comparison of serum CA-125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988; 72:659.
46. Zurawski VR Jr, Sjoval K, Schenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast RC Jr et al. Prospective evaluation of serum CA-125 levels in a normal population, phase 1: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990, 36:299.
47. Einhorn N, Sjoval K, Schoenfeld DA, Eklund G, Knapp RC, Bast RC Jr et al. Early detection of ovarian carcinoma using the CA-125 RiA. *Proc ASCD* 1990; 9:157.
48. Knauf S and Urbauch GI. Identification, purification and RiA of NB/70K ahuman ovarian tumor associated antigen. *Cancer Res* 1981; 41:1351.
49. Knauf S. Clinical evaluation of ovarian tumor antigen NB/70K: monoclonal antibody assay for distinguishing ovarian cancer from other gynecologic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:1067.
50. Knauf S, Kolwas J, Helmkamp BF et al. Monoclonal antibodies against human ovarian ovarian tumor-associated antigen NB/70K: preparation and use in a RiA for measuring NB/70K in serum. *Cancer Immunol Immunother* 1986; 21:217.
51. Knauf S, Anderson DS, Knapp RC, et al. A study of the NB/70K and CA-125 monoclonal antibody RiA for measuring serum antigen levels in ovarian cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:911.
52. Canney PA, Wilkinson PM, James RD et al. CA 19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and comparison with CA-125. *Br J Cancer* 1985; 52:131.
53. Yabushita H, Masuda T, Ogawa A, Noguchi M, Ishihara M, Combination assay of CA-125, TPA, IAP, CEA in serum for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1988; 29:66.
54. Hordign U, Toftager LK et al. CA-125, PLAP and TPA in the monitoring of ovarian carcinoma. A comperativestudy of there different tumor markers. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30:178.
55. Vardi JR, Tadros GH, Foemmel R et al. Plasma lipld-associated sialic acid and serum CA-125 as indicators of disease status with advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 47:379.
56. Duk JM, Aalders JG, Fluren GJ et al. CA-125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1097.
57. Pastner B, Mann WJ, Cohen E et al. Predictive value of preoperative CA-125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:399.
58. Soper JT, Berchuck A et al. Preoperative evaluation of serum CA-125, TAG 72 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Om J Obstet Gynecol* 1990; 163:1204.
59. Peters WA, Bagley CM and Smith MR. CA-125: use as a tumor marker in mixed mesodermal tumors of the female genital tract. *Cancer* 1986; 58:2625.
60. Pastner B, Mann WJ. Use of serum CA-125 in monitoring patients with uterine sarcoma. A preliminary report. *Cancer* 1988; 62:1355.
61. Mc Guckin MA; Layton GT, Bailey MJ, Hurst T, Khoo SK, Ward BG. Evaluation of two new assay for tumor-associated antigens, CA and OSA, found in the serum of patients with epithelial ovarian carcinoma comparison with CA-125. *Gynecol Oncol* 1990; 37:165.