

Moleküler Tıpta Tümör Belirleyiciler

Oğuz H., Yasasever V.

Tümör oluşumunda, normal hücrenin transforme hücre haline geçişi sırasında birçok biyokimyasal olay gerçekleşmektedir. Gerçekleşen biyokimyasal olayları takip edebilmek için hem moleküler düzeyde, hem de hücre bazında oluşan reaksiyonları bilmek gerekmektedir. Bilim adamlarının tümör belirleyiciler üzerindeki yoğun çalışmaları bu değişiklikleri en kolay yollarla ve erken dönemde belirleyebilmek içindir. Tümör belirleyiciler tanıda yeterli derecede hassas olmamalarına rağmen, tümör yükünü göstermeleri açısından önem taşırlar. Normal hücrede az miktarda bulunan veya hiç bulunmayan bazı maddeler hücrelerin malign transformasyonu esnasında eksprese edilerek vücut sıvılarına sekrete edilirler. Tümöre bağlı bu moleküller, tümöre özgü antijenlerle reaksiyona giren reaktifler kullanılarak, immünojenik yöntemlerle belirlenebilir. Tümör belirleyiciler grubunda tümöre bağlı antijenler, enzimler, özgül proteinler, metabolitler ve onkogenler sayılabilir. Tümör belirleyiciler, klinisyenler için erken tanıda, hastanın prognozunun tahmininde, tedaviye cevabın belirlenmesinde ve hastalığın takibinde yararlı parametrelerdir. Tümör belirleyiciler hastanın geleceği yönünden, hayat kalitesi açısından ve tedavi maliyetinin tahmini yönünden önemli testlerdir. Bu yüzden tümör belirleyici testlerin belli bir standardizasyon dahilinde yapılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Tümör belirleyicileri, sensitivite, spesifisite

TUMOR MARKERS IN MOLECULAR MEDICINE

Several biochemical events are performed in tumor formation and during changing of normal cell to transformed cell. The reactions carried out in either molecular level or cellular level must be known in order to follow performing biochemical reaction. The reason of intensive studies of scientists is be able to determine these variations easily and early. Although tumor markers are not sufficiently sensitive in diagnosis, they carry importance in point of show the tumor burden. Some compounds that find somewhat or not find in normal cells are expressed during malignant transformation of cells and secreted to body fluids. These molecules binding to tumor can determine by immunological methods by using reactive that react with the tumor specific antigens. In tumor marker group, Tumor binding antigens, enzymes, specific proteins metabolites and oncogenes can be counted. Tumor markers are very crucial parameters in early diagnosis for clinic, the prediction of patient prognosis, determination of answer to the therapy and following of disease. Tumor markers are important tests in the point of patients' future, life quality and the prediction of therapy cost. Hence tumor diagnostic tests are necessary to do in extent of standardization.

Key words: Tumor markers, sensitivity, specificity

Tümör oluşumunda, normal hücrenin transforme hücre haline geçişi sırasında birçok biyokimyasal olay gerçekleşmektedir. Gerçekleşen biyokimyasal olayları takip edebilmek için hem moleküler düzeyde, hem de hücre bazında oluşan reaksiyonları bilmek gerekmektedir. Bilim adamlarının tümör belirleyiciler üzerindeki yoğun çalışmaları bu değişiklikleri en kolay yollarla ve erken dönemde belirleyebilmek içindir. Ne yazık ki çok sayıda bilim adamının ve laboratuvarın bu konu üzerinde yoğun çalışma yapmalarına rağmen henüz İDEAL bir tümör belirleyici bulunamamıştır. Bununla birlikte moleküler biyoloji ve immünoviroloji alanlarında yeni ufuklar açan değerli bilgiler elde edilmiştir¹. Belki de bu çalışmalar zamanla probleme çözüm getirecektir.

Bugün kanser konusunda bilgilerimiz artmış ve 20 yıl önceki görüşler modifiye edilmiştir. Artık transformasyon ve buna bağlı olarak kanserin oluşmasına tek bir olayın yol açmadığını; genomik dengenin bozulması, DNA' da hasar oluşması v.b. gibi farklı olayların yol açtığını biliyoruz. Bu olayları sıralayacak olursak:

- hücre büyüme sinyallerinde kendi kendini denetleme mekanizmasındaki bozukluk,
- büyümenin baskılanması için gerekli sinyal mekanizmasındaki bozukluk,
- apoptozdan kaçış.

Bu sıralama daha sonra, anjiogenezin uyarılması - hücre adezyonunu kontrol eden faktörlerin inaktive ol-

masıyla tümörün çevre dokulara yayılmasında artış ve son olarak da metastaz yeteneğini kazanma olarak devam eder².

TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİN LABORATUARDAN KLİNİK UYGULAMALARA GEÇİŞİ

Tümör belirleyiciler klinisyenlerin, hastalığın tanısına yardımcı olabilmek için radyodiagnostik ve klinik bulgular yanında kullandıkları parametrelerdir³. Bu sebeple tümör belirleyicilerden beklenenler:

- Herhangi bir moleküle, prosese veya enzime özgü olması,
- Kalitatif ve kantitatif olarak prekanseröz evrede veya kanserleşmede belirlenmesi,
- Değişkenliğin bir testle tesbit edilebilmesidir.

Değişkenlik tümör hücresine ait olabildiği gibi, çevredeki normal dokuların tümör hücrelerine verdiği cevap da olabilir. Tümör belirleyici olarak DNA, mRNA ve proteindeki değişiklikler kabul edildiği gibi apoptozisi, angiogenesisi ve proliferasyonu gösteren belirleyiciler de kabul edilmektedir⁴. Yapılan her testte doku, kan (plazma / serum), tükürük, idrar gibi tüm materyaller kullanılmaktadır. Kalitatif yöntem olarak immünohistokimya kullanılırken kantitatif yöntemlerin başında immünoassay gelmektedir. Son yıllarda ise mikroarray ve kütle spektrofotometrisi de tümör belirleyici araştırmalarında kullanılmaktadır⁵.

İlk bilinen tümör belirleyici 1846 yılında Henry Bence - Jones tarafından bulunan, multiple myelomalı hasta idrarında 50°C'de çöken ve kaynatılınca kaybolan Bence - Jones proteini monoklonal immünglobulinin hafif zinciridir ve halen tümör belirleyici olarak kullanılmaktadır³.

Klinikte kullanılan diğer tümör belirleyicilere örnek verecek olursak:

α - Feto Protein (AFP): Karaciğer tümörleriyle testis ve diğer germ hücreli tümörlerde

Kanser Antijen 12-5 (CA 12 -5): Over epitelyal tümörleri

Prostat Spesifik Antijen (PSA): Prostat kanseri

Steroid Hormon (östrojen - progesteron) reseptörleri: Meme tümörleri

1996 yılında yapılan American Society of Clinical Oncology (ASCO) toplantısında tümör belirleyici çalışmalarını için Tumor Marker Utility Grading System (TMUGS) adı altında bir çerçeve çizilmiştir. Bu çerçeve dahilinde tümör belirleyicileri belirli kategorilere ayırmışlardır:

1. Tanıda kullanılan tümör belirleyiciler: Bu belirleyicilerin malign hastalığa özgü olması, dokuya spesifik olması gerekliliğini kabul etmişlerdir. Bu tip belirleyicilerin selim hastalıklarda ve başka organlarda belirlenmesi mümkün olmamalıdır. Ayrıca sensitivitesi (du-

yarlılık) ve spesifitesi (özüllük) yüksek olmalıdır. Bu özelliklere sahip olan tümör belirleyici tanıda ve tedavi kararında büyük önem taşımaktadır.

- 2. Prognostik belirleyiciler:** Bu gruptaki belirleyiciler klinisyene erken nüks riskini veya yaşam süresini gösterebilmeli; klinisyen bunların sonuçlarına göre hastayı cerrahiye gönderebilmeli veya adjuvant tedavi verebilmelidir.
- 3. Prediktif tümör belirleyiciler:** Hastanın tedaviye verdiği cevabı gösterebilen tümör belirleyiciler olmalıdır.
- 4. Takipte kullanılan belirleyiciler:** Remisyon veya nüksün belirlenebilmesi için tedavi boyunca ve tedaviden sonra hastanın takibi süresince kullanılan belirleyicilerdir⁶.

TARAMADA KULLANILAN BELİRLEYİCİLER

Tanıda kullanılan belirleyicilerin alt grubu olarak kabul edilen belirleyicilerdir ve populasyon içinde kanserli bireylerin belirlenmesinde yararlanırlar. Bu tip belirleyicilerin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması gerekmektedir. Çünkü spesifitesi yüksek olan belirleyici populasyon içinde hakiki hastaliksız bireyleri ayırır ve buna "doğru negatiflik" adı verilir, % 100 olması gerekmektedir. Bir belirleyicinin sensitivitesinin yüksek olması ise popülasyonda hasta olan bireylerin doğru olarak tesbit edilmesinde önem taşır, yüzdesinin yüksek olması gerekmektedir.

İstatistikte "Receiver Operating Curve (ROC)" "adını verdiğimiz eğri yardımıyla tümör belirleyicinin sensitivitesini ve spesifitesini gösterebiliriz. En uygun eğri ROC eğrisinin altında maksimum alan kalan eğridir.

Tümör belirleyiciler arasında sadece protein bazlı iki test tarama testi olarak kullanılabilir. Bunlardan bir tanesi Prostat Spesifik Antijen (PSA)'dir. PSA, yüksek sensitiviteye sahipken, spesifitesi oldukça düşüktür. PSA'sı yüksek olan bireylere mutlaka biopsi yapılması gerekmektedir. Diğer gaitada benzidin (gizli kan - kolon kanseri için) testidir. Gaitada benzidin testi, yüksek spesifiteye ve orta derecede sensitiviteye sahiptir.

Kanser taramasında ana problem hastanın bir klinik bulgusu olmamasıdır. Bu yüzden tarama testleri invaziv olmamalıdır. Ayrıca hangi tarama yöntemi seçilirse seçilsin hastalığı erken evrede belirleyebilmeli ve standart tedavi tipleriyle iyileşme şansını arttırmalıdır.

PROGNOSTİK BELİRLEYİCİLER

Prognostik belirleyiciler hastalığın agresifliği ve hastanın geleceği açısından bilgi veren belirleyicilerdir.

Prognostik belirleyiciler hasta sistemik tedavi almadan önce test edilmeli ve tedavi boyunca yinelenmelidir⁷.

PREDİKTİF BELİRLEYİCİLER

Prediktif belirleyiciler tedaviye cevabı veya direnci gösteren belirleyicilerdir⁸. Prognostik belirleyiciler hastalığın ilerlemesini veya nüksü belirleyebilirler. Bu se-

beple birçok belirleyici hem prognostik, hem de prediktif belirleyici olarak kullanılabilir. Meme kanserinde en çok kullanılan ve çalışılan hücreye ait biyolojik prediktif belirleyiciler steroid hormon reseptörleridir. Hormon tedavisi kararı en kolay östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin varlığı ile verilebilir⁹. ER'ü pozitif hastalarda en iyi cevap anti - östrojen olan tamoxifenle; PR 'ü pozitif olan hastalarda ise antiprogesterinlerle alınır. Anti - östrojenlerle ER'ü pozitif hastalarda nüks riski de azalmaktadır¹⁰. Zamanla yapılacak çalışmalarla daha yeni ve güçlü prediktif belirleyiciler bulunduğu yeni tedavi teknikleri de gelişecek ve tedavi seçimi kolaylaşacaktır.

HASTALIĞIN TAKİBİNDE KULLANILAN BELİRLEYİCİLER

Bu belirleyiciler klinik uygulamalarda yararlı olan belirleyicilerdir. Tedavi esnasında kullanılan bu belirleyiciler tedavinin etkinliğini ve tedaviye cevabı gösteren belirleyicilerdir. Tedavi esnasında yükselen tümör belirleyici düzeyleri ilk tedavi tipinin değiştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Germ hücreli tümörlerde α -Feto Protein (AFP) ve human chorionic gonadotropin (HCG) nin alt grubu olan β -HCG'den tedavinin etkinliğinin takibinde ve erken nüksün belirlenmesinde yararlanılmaktadır. Over kanserinde ise CA 12 - 5 hem tanıda, hem de nüksün takibinde önemli bir belirleyicidir. Meme kanserinde ise henüz bu tip bir belirleyici olmaması hastaların nüksün erken gösterilememesi açısından şanssızlığıdır. CA 15 -3 tedavi esnasında " spiking " göstermesiyle tedavinin etkinliğini ortaya koyan bir belirleyicidir¹¹. Tedavi esnasında yaptığı pikin (spiking) hücre yıkımına bağlı olduğu düşünülmektedir ve tedaviden 20 - 30 gün içinde normal sınıra inmesi beklenmektedir.

Normale inen düzey tedavinin etkinliğini gösterirken, devamlı yüksek kalan düzeyler veya tedaviden sonra daha yüksek düzeylere çıkan CA 15 -3 değeri metastaz göstergesi olarak kabul edilebilir.

KOLOREKTAL KANSERLERDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Biokimyasal belirleyiciler kolorektal kanserlerde (CRC) erken tanıda, prognozun belirlenmesinde, tedaviye cevabın takibinde ve hatta hastanın yaşam süresine etkisi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu belirleyiciler sırasıyla:

Karsinoembriyonik antijen (CEA):

CEA immunoglobulin super ailesinden, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Karboks ucundaki hidrofobik bölge yardımıyla hücre membranına bağlanır. Hücre adezyonunda, immünitede ve apoptozda rol alan bir moleküldür. Homofilik ve heterofilik adezyon yeteneğinden dolayı metastaz oluşumunda da rol oynadığı bilinmektedir¹².

Gelişmekte olan ülkelerde hem kadın, hem de erkek-

lerde malignite sıralamasında 2. sırayı alan CRC'de CEA'nın taramada yeri araştırılmıştır¹³. En çok taramada gaitada benzidin testi kullanılmaktadır¹⁴. Bu test ile birlikte yapılan sigmoidoskopi kolorektal kanserlerden ölüm oranını düşürmektedir¹⁵. Bununla birlikte sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan bir tümör belirleyici gaitada benzidin testinden de, kolonoskopiden de daha pratik bir tanı testi olacaktır. Yapılan birçok araştırma kolorektal kanserli hastalarda CEA düzeylerinin, sağlıklı bireylere oranla çok daha fazla arttığını göstermektedir¹⁶. CEA'de üst sınır 2.5 μ g / mL alındığında sağlıklı bireyler için spesifite % 87 olarak verilmektedir¹⁷. Buna karşılık her 1000 vakada 250 yalancı pozitif vaka bulunması dolayısıyla National Institute of Health (NIH) ve ASCO tarafından yapılan panellerde CEA tarama testi olarak kabul edilmemiştir¹⁸. Selim karaciğer hastalıklarında ve sigara içen kişilerde normal sınıra göre yüksek CEA düzeyleri belirlendiği için tanıdaki yeri, teşhisi konmuş bir kolorektal tümörlü hastanın tedavi öncesi değerinin bilinmesi yönünden yararlıdır¹⁹. Hastanın prognozunda altın anahtar Duker 'evrelemesi ve TNM evrelemesidir. CEA'in buradaki önemi yüksek düzeyiyle evrelemeyi doğrulamasıdır²⁰. Yapılan pek çok çalışma Duker 'B evre hastalarda CEA düzeyinin belirlenmesinin prognoz açısından yararlı olduğunu göstermiştir^{21,22}. Bu çalışmalardan biri lenf nodu negatif 500 kolorektal kanserli hastayla yapılmış ve CEA'in yaş, tümörün lokalizasyonu, lenfatik damar invazyonu, tümör büyüklüğü ve tümörün gradından bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir²³.

Preoperatif CEA düzeylerinin bilinmesi cerrahi yardımcı olarak kabul edilmiştir. Buna karşılık tek başına CEA düzeyi adjuvant kemoterapi verilip - verilmemesi kararı için yeterli değildir. Cerrahi sonrası 6 hafta içinde normal sınırlara dönen CEA düzeyi prognoz açısından değer taşımaktadır²⁴.

İleri evre kolorektal tümörlü hastalarda kemoterapinin amacı yaşam süresini uzatmak, semptomları kontrol altında tutabilmek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. CEA bu süreç zarfında kontrol faktörü olarak kullanılabilir. Düşen CEA düzeyi hastanın geleceği açısından ümit verici olurken, yükselen düzeyler hastalığın ilerlediğini gösterir. Kolorektal kanserlerde cerrahi öncesi CEA düzeylerinin bilinmesi ve karaciğer metastazının belirlenebilmesi için CEA takip testi olarak kullanılmalıdır.

Kolorektal Kanserlerde Diğer Tümör Belirleyiciler: CA 19 - 9, CA 242, CA 72.4, CA 50, TPA, TPS ve TIMP - 1 halen CEA kadar önem taşımamaktadır.

Karbohidrat Antijen 19 -9 (CA 19 - 9):

Gastrointestinal tümörlerde CEA'den sonra en çok kullanılan tümör belirleyicidir.

CA 19 - 9 mürsin içeren sialillenmiş - Lewis A pentasakkarid epitopudur. Pankreatik adenokarsinomada çok yüksek düzeyleri vardır²⁵. 495 kolorektal tümörlü hastayla yapılmış olan bir çalışmada Duker 'evrelemesinden ve

CEA düzeylerinden bağımsız olarak CA 19 -9'un prognostik önem taşıdığı bildirilmiştir²⁶.

CA 19 -9'un kolorektal kanserin tanısında ve hastanın takibinde önemi sınırlıdır. Ameliyat öncesi yüksek düzeylerinin bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Kanser Antijen 242 (CA 242):

CA 242' de kolorektal kanserlerin erken tanısında yararı olmayan bir belirleyicidir. Yapılan bir çalışmada yüksek CA 242 düzeylerinin akciğer metastazlarının belirlenmesinde CEA'e göre daha anlamlı olduğu bildirilmiştir²⁷. CEA ile CA 242'nin birlikte kullanılması belki kolorektal tümörlerin teşhisinde daha faydalı olabilecektir.

Doku Polypeptit Antijen (TPA) ve Doku Polypeptit Spesifik Antijen (TPS):

TPA sitokeratin 8,18 ve 19'u belirleyen; TPS ise sadece sitokeratin 18' i belirleyen tümör belirleyicilerdir. Kolorektal tümörlerde kullanımları sınırlıdır²⁸.

Doku İnhibitör Metalloproteinaz -1 (TIMP -1):

TIMP -1, metalloproteinaz aktivitesini inhibe eden multifonksiyonel bir glikoproteindir; hücre büyümesini uyarır ve apoptosizi inhibe eder. TIMP -1 ile yapılmış olan bir çalışmada 338 kolon kanserli, 108 rektum kanserli hasta ile 108 sağlıklı kontrolde TIMP -1 düzeyi araştırılmış, kolon kanserli hastalarda spesifite % 95, sensitivite % 65 bulunurken rektal tümörlü hastalarda sensitivite % 42 bulunmuştur. CEA ile birlikte kullanıldığında ise % 95 spesifite belirlenirken, kolon kanserli hastalarda sensitivite % 75'e, rektum tümörlü hastalarda % 54' e çıkmıştır²⁹.

OVER KANSERLERİNDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Over kanserleri histolojilerine göre epitelyal (mezotelial) tümörler ve germ hücreli tümörler olarak iki büyüğe ayrılırlar. Epitelyal kökenli tümörlerde tümör belirleyici olarak CA 12 -5'ten, germ hücreli tümörlerde ise AFP ve β HCG'den yararlanılır.

Kanser Antijen 12 -5 (CA 12 -5):

Bast ve ark. 1981 yılında buldukları over spesifik CA 12 -5 antijeni non - müsinöz epitelyal over kanseri için spesifiktir³⁰. Bu antijen yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Over tümörlü hastalarda ve metastatik over tümörlerinde yüksek serum düzeyleriyle karakterizedir. Bu belirleyicinin bazı selim durumlarda da yüksek serum düzeylerine rastlanmaktadır (örneğin, gebeliğin 3. ve 6. ayında son üç aya oranla amniotik sıvıda yüksek bulunan CA 12-5' in stem hücrelerden kaynaklanması gibi). Ayrıca pelvis iltihabı olan hastaların % 10'unda yüksek CA 12 -5 düzeyleri mevcuttur³¹.

Sağlıklı ve infertil kadınların menstrüasyon fazında CA 12 - 5 düzeyinin over tümörlü hasta düzeyine çıktığı bil-

dirilmiştir. CA 12 - 5 ayrıca endometrium ve fallop tüplerinin adenokarsinomlarında da artar³².

Kronik karaciğer hastalıklarında, hepatomalarda, karaciğer metastazlarında ve akciğer adeno kanserlerinde yine yüksek CA 12 - 5 düzeyleri olabilir. Karaciğer hastalıklarında AFP düzeyi düşük olduğu zaman siroz - hepatoma ayırıcı tanısında yol göstermektedir³³.

CA 12 -5 yaşa, cinsiyete ve tümör tipine bağlı değildir. Fakat tümör yüküyle doğru orantılı olarak artması açısından seröz over kanserlerinde tedaviye cevabın takibinde kullanılan önemli bir belirleyicidir. Ameliyat sonrası kalıcı yüksek CA 12 -5 düzeyi mikroskopik tümör göstergesi olarak kabul edilmektedir. Yükselen CA 12 - 5 düzeyi hastalığın nüksü ve progresyonuyla ilişkilidir.

CA 19 - 9:

Özellikle gastrointestinal tümörlerde yararlı glikolipid yapılı bir tümör belirleyicidir. Over kanserinin adeno tipinde CA 12 - 5 ile birlikte prognostik faktör olarak kullanılabilir³⁴.

α - Feto Protein (AFP):

Fetus serumunun ana proteini olan onkofetal antijen AFP, tek polypeptit zincir içeren sialoglikoproteindir. Hamile kadınların amniotik sıvılarında CA 12 - 5 ile birlikte yüksek düzeyleri mevcuttur³⁵. Germ hücreli tümörlerde artar ve yarılanma ömrü 5 - 7 gün olduğu için tedavi takibinde önemlidir³⁶.

β - Human Koryo Gonadotropin (β - HCG):

Dimer yapılı sialoglikoprotein olan HCG' nin β -alt grubudur, plasental kökenlidir. Gebeliğin devamı açısından takip edilir. Testiküler tümörlerde ve over kanserlerinin trofoblastik tümörlerinde, mol hidatiformda tanı ve tedavi açısından yararlı bir belirleyicidir³⁷. İnvaziv, seröz, endometrioid ve germ hücreli over tümörlerinde, overin borderline tümörlerine, müsinöz ve berrak hücreli over tümörlerine oranla çok yüksek total β - HCG ve metaboliti olan β - core bulunmuştur³⁸.

Laktat Dehidrojenaz (LDH):

Laktattan piruvata dönüşümde hidrojen iyonu transferini sağlayan LDH' in LDH -1 izoenzimi germ hücreli tümörlerde artmaktadır. LDH -1 tümör yükünü gösterir, kemoterapi takibinde yararlanılan bir belirleyicidir³⁹.

Plasental Alkali Fosfataz (PLAP):

Eser miktarda erişkin serumunda bulunan PLAP' ın 10 - 100 kat artışı over kanseriyle seminomlarda önemlidir. Sensitivitesi düşük olmasına rağmen CA 12 - 5 ile birlikte kullanılabilir⁴⁰.

MEME KANSERİNDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Meme kanseriyle ilişkili ve çok kullanılan tümör belirleyiciler CEA, TPA, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein

ailesi ve bu ailenin ürünleri (CA 15 -3, CA 549), meme kanseri müsin antijeni (BCM), memeli serum antijen (MSA), müsinöz karsinoma antijen (MCA) ve CA 27.29'dur. Son yıllarda bu belirleyicilere peptit büyüme faktörü, onkogenler ve tumor supresör gen olan BRCA 1 ve BRCA 2'de eklenmiştir. Belirleyicilerin tayini tedavi kararının verilmesinde yardımcı olurken, tüm yaşam süresi, hastalıksız yaşam süresi, hayat kalitesi açısından klinikte önemlidir⁴. Meme kanserinin çevresel ve genetik riskini belirlemek için güvenilir bir tümör belirleyici yoktur. Meme kanseri, tarama sonucu ölüm oranı düşürülebilen pek az hastalıktan biridir⁴¹. Mamografi ile yapılan taramalar mortaliteyi, yani ölüm oranını 10 yılda % 30'dan % 20'ye düşürmüştür. Serumda bulunan tümör belirleyicilerin hiçbirisinin sensitivitesi ve spesifitesi yüksek değildir. Çünkü bu belirleyiciler dokuya özgü değildir ve selim durumlarda da artış gösterir. Mamografi ile tarama esnasında belirlenen anormalliklerin ultrasonografi ve tümör belirleyiciler yardımıyla selim veya malign olup olmadıkları ayrılabilir⁴². Adjuvan sistemik tedavi meme kanserinde nüks riskini % 25 oranında azaltmaktadır⁴³.

Kanser Antijen 15 - 3 (CA 15 -3):

CA 15 -3, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. İleri evre primer meme kanserli ve metastatik hastalarda CA 15 -3 tümör belirleyicisinin düzeyi ile tümör yükü ve tümörün biyolojik davranışı arasında ilişki olduğu bilinmektedir⁴⁴.

Tümör belirleyicilerden bazılarının, örneğin c-erb B2 (HER - 2 /neu) geninin ürünü olan proteinin serumda bulunan yüksek düzeyi özellikle metastatik meme kanserli hastaların % 40' ında mevcuttur⁴⁵.

İnvaziv meme kanserinde semptomların ortaya çıkmasından veya metastazın fiziksel ve radyolojik olarak belirlenmesinden önce CEA ve / veya CA 15 - 3'ün yüksek değerleri dikkat çekicidir^{46,47}. Metastatik meme kanserli hastaların % 75 - 80' inde CA 15 - 3 tümör belirleyicisinin yüksek düzeylerine rastlanmıştır. CA 15 - 3 diğer klinik parametrelerle birlikte hastalığın takibinde yararlanılabilecek bir belirleyicidir⁴⁸.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların verilerine dayanılarak CA 15 -3' ün meme kanserinin tarama, tanı evreleme veya primer tedavi takibinde yetersiz olduğu söylenebilir⁴⁹. CA 15 - 3 serum kanser antijenidir, meme kanserli hastalara özgü olmakla birlikte gastrointestinal, akciğer ve jinekolojik tümörlerde de yüksek değerleri mevcuttur⁵⁰. En yaygın kullanım alanı metastatik meme kanserinin tedavisini takip sürecindedir. Hastalığın artan evresiyle serum CA 15 -3 düzeyi doğru orantılı olarak artmaktadır. Ayrıca artan metastaz sayısı ile CA 15 - 3 düzeyinin yüksekliği doğru orantılıdır. Bütün bu görüşlere göre CA 15 - 3' ün değişen değerleriyle metastatik kanserin tedaviye cevabı arasında ilişki mevcuttur.

CEA:

Meme kanserli hastaların tanısında, evrelemesinde ve

tedavi takibinde yararlanılabilecek bir belirleyici değildir. Metastatik hastalığın takibinde de yeri olmadığı bildirilen CEA' in yüksek değerleri ancak tedavinin başarısızlığını göstermesi açısından gözönüne alınabilir⁵¹. Meme kanserli hastalarda CA 15 - 3' ün sensitivitesi CEA' e oranla daha yüksektir⁵².

c- erb B2 (HER / neu) Onkogeni ve Proteini:

c - erb B2 geni peptit hormonları ailesine ait bir reseptör olan transmembran tirozin kinazı kodlar. c - erb B2 gen amplifikasyonunun prognostik faktör olarak bildirildiği ilk çalışma 1987 yılında yayınlanmıştır⁵³. Bu tarihten sonra yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre c - erb B2 amplifikasyonu meme kanserli hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmemiştir^{54,55}. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre c -erb B2 ekspresyonu sadece ve öncelikli olarak yoğun tedavi alacak hastada gözönüne alınması gerekli bir parametre olarak kabul edilmektedir⁵⁶.

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri:

Primer ve metastatik meme kanserlerinde östrojen ve progesteron reseptörleri özellikle belirlenmelidir. Çünkü artık tedavi seçimi reseptörlerin durumuna bakılarak yapılmaktadır. Bu reseptörler hücre içi reseptörler oldukları için belirlenmeleri tümör dokusunda yapılmaktadır⁵⁷. Birçok onkolog östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumunu metastatik hastalıkta hormon tedavisi kararında, adjuvan hormon tedavisi veya adjuvan kemoterapi kararında yol gösterici olarak kullanmaktadır⁵⁸. Lenf nodu negatif veya pozitif hastalarda östrojen reseptörü tümörün biyolojik aktivitesinin göstergesi olarak ve metastaz yeteneğini yansıması açısından iyi bir belirleyicidir⁵⁹. 1996 ve 2000 yılında ASCO tümör belirleyici panellerinde bu reseptörlerin durumunun bilinmesinin tedavi seçiminde yararlı olduğu bildirilmiştir.

AKCİĞER KANSERİNDE KULLANILAN TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Akciğer kanseri 50 - 80 yaş grubu arasında kanserlerden ölümlerde ilk sırayı almaktadır. Dünya sağlık örgütünün (WHO) 1997'deki sınıflamasına göre akciğer kanseri skuamoz karsinoma, küçük hücreli karsinoma, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve adenoskuamoz karsinom olarak gruplara ayrılır⁶⁰. Küçük hücreli akciğer kanserinde nöroendokrin bir belirleyiciden Nöron Spesifik Enolaz (NSE)' dan yararlanılmaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde CEA, CYFRA 21.1 ve SCC (squamous cell cancer - associated antigen) tedavi takibinde kullanılabilir.

Nöron Spesifik Enolaz (NSE):

Enolazın nörosesifik bir izoenzimidir⁶¹. Küçük hücreli akciğer kanserinin dışında nöroblastomun evrelemesinde ve intestinal karsinoidlerde kullanılan bir belirleyicidir. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde verilen tedavi

nin takibinde kullanılmaktadır. Yalancı pozitiflik oranı % 15'tir⁶². Erken evre tanıda yeri yoktur; prognozda ise yüksek düzeyleri değerlidir. Ayrıca hepatoblastomalarda, lösemilerde ve malign melanomada yüksek düzeylere çıktığı bildirilmektedir⁶³. Yarılanma ömrü bilinmemektedir.

Squamous Cell Carcinoma - Associated Antigen (SCC):

SCC, 1997 yılında Kato ve Torigoe tarafından bulunmuş tümöre bağlı bir antigendir⁶⁴. Serviks kanserinin karcinogen metastazından izole edilmiştir. Hücre sitozolüne yerleşmiştir; serumdan başka ter ve tükürük gibi diğer vücut sıvılarında bulunur. Serum SCC düzeylerindeki artış tümör yükü, hastalığın evresi ve lenf tutulumuyla ilişkilidir. Selim renal hastalıklarda, nadiren hepatobiliyer hastalıklarda yüksek serum SCC düzeyi gözlenmektedir. Serviks kanserinde % 70 - 85, baş - boyun kanserinde ise % 60 oranında sensitiviteye sahiptir. Bu sensitivite değerleri yüksek olmasa bile tedavi tipinin belirlenmesinde ve tedaviye cevabın izlenmesinde yardımcı bir belirleyicidir⁶⁵. Özafagus ve skuamoz hücreli akciğer kanserinde % 95'e varan sensitivite göstermektedir^{66,67}. Yarılanma ömrü 20 dakikadır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde CYFRA 21.1 erken evre tanıda, diğer klinik ve radyolojik bulgulara yardımcı bir parametre olarak kullanılan tümör belirleyicidir⁶⁸.

Küçük hücreli akciğer kanserlerinde LDH, kilo kaybı, performans düşüklüğü, albumin düzeyi ile birlikte tedavi cevabında önemli bir tümör belirleyici olarak kullanılmaktadır⁶⁹.

PROSTAT KANSERİNDE KULLANILAN TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Erkeklerde en sık görülen kanser tiplerinden biridir. Histolojik veya klinik bulgu vermeden latent prostat kanserleri olduğu gibi klinik olarak belirgin prostat kanserleri (% 8 - 10) olarak iki şekilde bulunabilir. Klinik olarak belirlenen kanser oranı PSA'nın bulunmasıyla artmıştır. Bu tümör belirleyici yardımıyla erken evrede tesbit edilen prostat kanserinin tedavisi daha etkin olmaktadır⁷⁰.

Prostatik Asit Fosfataz (PAP):

Asit fosfatazın bir izoenzimidir. Prostat dokusu dışına taşmış metastatik prostat kanserinde % 70 oranında yüksek bulunmuştur⁷¹.

Prostat Spesifik Antijen (PSA):

Molekül ağırlığı 33000 dalton olan bir glikoproteindir. Prostat hücrelerinin sitoplazmasından salgılanan bir proteazdır ve semenin sıvılaşmasını sağlar, organa spesifiktir, fakat kansere spesifik değildir. Rektal prostat muayenesi sonucu PSA düzeyi artar. Yarılanma ömrü 3 gündür; prostat kanserli hastaların % 30 - 40'ında normal düzeylerde bulunabilir⁷². PSA'nın üst sınırı 4 ng / mL'dir. 2003 yılında

yapılan bir çalışmaya göre PSA promoterindeki genetik değişikliklerin PSA üst sınırında farklılıklara yol açabileceği bildirilmiştir⁷³.

Serbest PSA (f - PSA):

Total PSA kanda üç ana form halinde bulunur. Laboratuvarında belirlenebilen formu α - 1 antikomotripsin ile kompleks yapmış komponentidir (PSA - ACT). Kompleks olmayan formuna ise serbest PSA adı verilir; serbest PSA serumda belirlenebilir. PSA gibi serin proteazla kompleks yapmamıştır. PSA'nın 3. formu ise serumda belirlenemeyen α - 2 makroglobuline bağlı formudur⁷⁴.

Prostat kanseri tanısında f-PSA / Total PSA (0.15 önemli bir belirleyici kabul edilmektedir.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLER

Testis tümörleri germinal doku ve daha az olarak germinal doku dışındaki hücrelerden kaynaklanır. Germ hücreli tümörler seminom ve seminom dışı tümörler olarak iki başlık altında toplanır. Seminomlar radyoterapi ve kemoterapiye, non - seminomlar ise kemoterapiye duyarlı tümörlerdir⁷⁵.

β - HCG:

Normalde erkeklerde çok düşük düzeyde bulunan bu belirleyici germ hücreli tümörlerin bazılarında yüksek düzeyde bulunmaktadır. Koryokarsinomların hepsinde embriyonal, kanserlerin % 40 - 60'ında ve seminomların % 5 - 10'unda salgılanır. Yarılanma ömrü 24 saattir⁷⁶.

α - FP:

Koryokarsinom ve seminomlarda salgılanmayan bu onkofetal antijen, seminom vakalarında yükseldiğinde seminom dışı başka germ hücrelerin de bulunduğunu düşündürür ve histopatolojik olarak yeniden inceleme yapılması gerekir. Yarı ömrü 5-7 gündür⁷⁷.

LDH:

Hüresel bir enzim olduğu için tümör hacmiyle orantılı olarak yüksek düzeyleri ilerlemiş hastalık göstergesidir⁷⁸.

Testis tümörlerinde tümör belirleyicilerin düzeyleri tedavi sonrası yarılanma ömürleri ile orantılı olarak düşer. Tedaviye rağmen yüksek kalması veya yeterince düşmesi devam eden hastalığı gösterir.

Kanserde kullanılan tümör belirleyicilerden biri de β 2 mikro globulin (β 2MG)'dir.

β 2MG:

25. ve 81. amino asitleri bağlayan disülfit köprüsüne sahip, 100 amino asit içeren düşük molekül ağırlıklı bir belirleyicidir⁷⁹. Eritrositler ve plasentanın trofoblastik hücreleri hariç, vücuttaki tüm hücre zarlarında HLA antijenleriyle kombine halde bulunabilir⁸⁰. Bu sebeple serum, idrar, serebrospinal sıvı, tükürük ve amniotik sıvıda düşük düzey-

lerde β 2MG' e rastlanabilir. Renal tübüler fonksiyondaki bozuklukta ise β 2MG düzeyleri idrarda artar.

β 2MG, T lenfosit aktivasyonunun kontrolü gibi immün yanıtlarda önemli rol oynar. Çeşitli otoimmün hastalıklarda, hücrel immünitinin bozulduğu durumlarda (örneğin AIDS gibi) ve organ transplantasyonu sonrası serum β 2MG düzeylerinde artış görülür⁸¹. Lösemili hastaların serobrospinal sıvıda artan β 2MG değerleri santral sinir sistemi tutulumuna işaretir⁸². Non - hodgkin lenfomalı hastaların prognozunda ve özellikle multiple myelom tanısında, tedavisinin takibinde kullanılan bir belirleyicidir⁸³.

Sonuç olarak tümör belirleyiciler, klinisyenler için erken tanıda, hastanın prognozunu tahmininde, tedaviye cevabın belirlenmesinde ve hastalığın takibinde çok önemli parametrelerdir. Uygulanan belirleme yöntemlerine göre doku ile kan (plazma / serum) testleri arasında ortaya çıkan farklılık örnek toplanmasından, saklanmasından veya örnek için uygulanan hatalardan dolayı ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden klinik önemi bakımından tümör belirleyici testlerin standardizasyon dahilinde yapılması gerekmektedir.

REFERANSLAR

1. Aaronson SA, Frati L, Verna R: *Genetic and Phenotypic Markers of Tumors*. Plenum Press, New York, 1984.
2. Sidransky D: *Emerging molecular markers of cancer*. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 210 - 219.
3. Diamandis EP: *Tumor markers: Past, Present and Future*. In *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications* (Diamandis EP, Fritsche H Jr., Lilja H, Chan D, Schwartz M eds) AACCC Press, Washington DC, 2002: 3 -8.
4. Hayes DF, Bast RC et al: *Tumor marker utility grading system (TMUGS): A framework to evaluate clinical utility of tumor markers*. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456 - 1466 .
5. Schrobl AS, Holten - Andersen M et al: *Tumor Markers: From Laboratory to Clinical Utility*. *Mol Cell Proteomics*, 2003.
6. Chan DW, Schwartz M: *Tumor Markers : Introduction and General Principles*. In *Tumor Markers: Physiology, Pathobiology, Technology and Clinical Applications* (Diamandis EP, Fritsche H Jr., Lilja H, Chan D, Schwartz M eds) AACCC Press, Washington DC, 2002; 9 - 18.
7. Herbeck N, Kates RE et al: *Clinical relevance of invasion factors urokinase - type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type - 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination* . *J Clin Oncol* 2002; 20: 1000 - 1007.
8. Hayes DF, Isaacs C et al: *Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis*. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 375 - 392.
9. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immunotherapy. 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women*. *Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group*. *Lancet* 1992; 339 : 71 - 85.
10. *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group*. *Lancet* 1998; 351: 1451 - 1467.
11. Yasasever V, Dinçer M et al: *Utility of CA 15 -3 and CEA in monitoring breast cancer patients with bone metastases: Special emphasis on spiking phenomana*. *Clin Biochem* 1997; 30 (1): 53 - 56.
12. Hammarström S: *The carcinoembryonic antigen (CEA) fa-*

mily: structure, suggested functions and expression in normal and malignant tissue. *Sem Cancer Biol* 1999; 9:67 - 81.

13. Parkin DM, Pasini P et al: *Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1999*. *Int J Cancer* 1999; 80: 827 - 841.
14. Burt RW: *Colon cancer screening*. *Gastroenterology* 2000; 119: 837 - 853.
15. Lewis J . *Prevention and treatment of colorectal cancer: pay now or pay later*. *Ann Int Med* 2000; 133: 647 - 649.
16. Thomson DMP, Kruey J et al: *The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system*. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1969; 64: 161 - 167.
17. Fletcher RH: *Carcinoembryonic antigen*. *Ann Int Med* 1986; 104: 66 - 73.
18. Anonymous. *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843 - 2877.
19. Anonymous. *Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer*. *Summary of an NIH consensus statement*. *Lancet* 1981; 282: 373 - 375.
20. Duffy MJ: *CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful*. *Clin Chem* 2001; 47: 624 - 630.
21. McLeod HL, Murray GI: *Tumor markers of prognosis in colorectal cancer*. *Br J Cancer* 1999; 79: 191 - 203.
22. Gren J . *The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract*. *Curr Opinion Oncol* 1997; 9: 380 - 387.
23. Harrison LE, Guillem JG et al: *Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients*. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 55 - 59.
24. Filella X, Molina R et al: *CEA as a prognostic factor in colorectal cancer*. *Anticancer Res* 1994; 14: 705 - 708. 51. Moertel CG, Fleming R et al: *An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer*. *JAMA* 1993; 270: 943 - 947.
25. Duffy MJ: *CA 19 - 9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review*. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 364 - 370.
26. Reiter W, Stieber P et al: *Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19 - 9 serum levels in colorectal cancer*. *Anticancer Res* 2000; 5195 - 5198.
27. Carpelan - Holmstrom MA, Haglund CH et al: *Serum CA 242 and CEA detect different patients with recurrent colorectal cancer*. *Anticancer Res* 1996; 16: 981 - 986.
28. von Kleist S, Hesse Y et al: *Comparative evaluation of 4 tumor markers, CA 242, CA 19 - 9, TPA and CEA in carcinomas of the colon*. *Anticancer Res* 1996; 16: 2325 - 2331.
29. Holten - Andersen MN, Stephens RW et al: *High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase - 1 are associated with short survival of patients with colorectal cancer* . *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4292 - 4299.
30. Bast RC, Feeney MLM et al: *Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian*. *J Clin Inves* 1981; 68: 1331.
31. Klug TL, Bast CE et al: *Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 12 - 5) associated with human epithelial ovarian carcinomas*. *Cancer Res* 1984; 44: 1048 - 1053.
32. Yasasever V, Bilge N et al: *Menstrual cycle values of tumor marker in healthy women and in patients non - gynecological tumors*. *Clin Exp Obst Gyn* 1990; XVII (3 - 4): 121 - 129.
33. Lieken A, Mitze M et al: *Die kinetik das CA 15 -3 und CA 12 - 5 in der schwangerschaft*. *Untersuchungen von fruchwasser und serum*, in: Klardor R (ed): *New Tumour Markers and Their Monoclonal Antibodies*. Georg Thieme Verlag, stuttgart 1987: 270.
34. Bates SE, Longo DL: *Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management*. *Semin Oncol* 1987; 14: 102 - 138.

35. Rustin GJS : Biochemically and radioimmunoassay defined tumour markers in the management of human cancer, in: Daar A.S. (ed): *Tumour Markers in Clinical Practice. Concepts and Applications*. Blackwell Scientific Pub., 1987: 204 - 227.
36. Grenee MF, Fence M et al: Biochemical aspects of pregnancy, in: Tietz NW (ed) 1986: 1745 - 1787.
37. Rinker AD, Tietz NW: β HCG vs intact HCG assays in the detection of trophoblastic disease. *Clin Chem* 1989; 35: 1799 - 1800.
38. Neven P, Shepber JH et al: Urinary beta - human chorionic gonadotropin and its metabolites in gynecological cancer. 8 th Int Meet of Eur Soc of Gynec Oncol, Barcelona, Spain 1993: June 9 -12.
39. Moss DW, Henderson R et al: Enzymes, in: Tietz NW (ed) *Textbook of Clinical Chemistry*, WB Saunders Comp Canada, 1986: 619 - 774.
40. Ahlstrom KE: Monoclonal antibodies against PLAP and Cytokeratin in radioimmunosintigraphy and radioimmunotherapy: A experimental and clinical study. *Diss Abstr Int* 1993; (c) 54 (2): 537.
41. Kaluzny AD, Rimer B et al: The National Cancer Institute and guideline development: Lessons from the breast cancer screening controversy. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 901 - 903.
42. Harris JR, Lippman ME et al: *Breast Cancer (Part 1)*. *New Eng J Med* 1992; 327: 319 - 328.
43. Early Breast Cancer Trialist' s Collaborative Group T: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immunotherapy: 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71 - 85.
44. Hayes DF, Henderson IC et al: Treatment of metastatic breast cancer: Present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22: 5 -21.
45. Leitzel K, Teramoto Y et al: Elevated soluble c - erb B2 antigen levels in the serum and effusions of a proportion of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1436 - 1443.
46. Yasasever V, Dinçer M et al: Evaluation of phosphohexose isomerase as a metastasis in breast cancer patients. *Eur J Gynaec Oncol* 1997; XVIII: 397 - 399.
47. Safi F, Kohler I et al: Comparison of CA 15 -3 and CEA diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 207-214.
48. ASCO Expert Panel T: Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Report of the American Society of Clinical Oncology Expert Panel. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843 - 2877.
49. Bast RC, Jr., Radvin P et al: 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865 - 1878.
50. Hayes DF : Serum (circulating) tumor markers for breast cancer . *Proceedings: 5th Annual Conference, Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer*, in: Senn SJ (ed) *Recent Results of Cancer Research*. Heidelberg, Germany, Springer - Verlag, 1996: 101 - 113.
51. Miserez AR, Gunes I et al: Clinical value of a mucin - like carcinoma - associated in monitoring breast cancer patients in comparison with CA 15 -3. *Eur J Cancer* 1991; 27: 126 - 131.
52. Slamon DJ, Clark GM et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with application of the HER 2 / neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177 - 182.
53. Winstanley J, Cooke T et al: The long term prognostic significance of c - erb B2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63: 447 - 450.
54. Clark GM, Mc Guire WL: Follow - up study of HER 2 / neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 944 - 948.
55. Tetu B, Brisson J: Prognostic significance of HER 2 / neu oncoprotein expression in node - positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994; 73: 2359 - 2365.
56. Greene GL, Sobel NB et al: Immunochemical studies of estrogen receptors. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 51 - 56.
57. Andersen J, Thorpe SM et al: The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin - embedded and frozen sections versus that of steroid - binding assays. *Eur J Cancer* 1990; 26: 442 - 449.
58. Fisher B, Redmond C et al: Relative worth of estrogen and progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B.06. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1076 - 1087.
59. American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual 5th edition*. Lippincott - Raven, 1997: 127 - 137.
60. Pablman S, Esscher T et al: Purification and characterization of human neuron specific enolase: radioimmunoassay development. *Tumor Biology* 1984; 5: 127.
61. Harding M, Mc allister J et al: Neuron specific enolase (NSE) in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 605.
62. Zeltzer PM , Marangos PJ et al: Serum neuron specific enolase in children with neuroblastoma. *Cancer* 1986; 57: 1230.
63. Kato H, Torigoe T: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621 - 1628.
64. Kato H, Miyauchi F et al: Tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1979; 43: 585 - 590.
65. Bonfrer J, Zandwick N et al: SCC antigen levels in patients with squamous cell carcinoma of the lung. In: Kato H, Ebert W, Herberman R, Johnson J eds. *SCC antigen in the management of squamous cell carcinoma*. Princeton. *Excerpta Medica* 1987; 171 - 174.
66. Damle SR: Usefulness of squamous cell carcinoma antigen (SCC) in carcinoma of the esophagus. *Clin Chem* 1988; 34: 1299 - 1300.
67. Taş F, Aydıner A et al: Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patients with limited - stage small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clinical Trials* 2001; 24 (4): 376 - 378.
68. Taş F, Aydıner A et al: Utility of the serum tumor markers: Cyfra 21.1, carcinoembryonic antigen (CEA) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in squamous cell lung cancer. *J Exper Clin cancer Res* 2000; 19 (4): 477 - 481.
69. Scardino PT: Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 635.
70. Aus G, Shude G: Effect of ultrasound - guided core biopsy of prostate on serum concentration of prostate - specific antigen and acid phosphatase activity. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26: 21 - 23.
71. Watt KWK, Lee PJ et al: Human prostate - specific antigen: Structural and functional similarity with serine protease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 3166 - 3170.
72. Cromer SD, Chang BL et al: Association between genetic polymorphisms in the prostate - specific antigen gene promoter and serum prostate - specific antigen levels. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (14): 1044 - 1053.
73. Duranyıldız D, Çamlıca H et al: Diagnostic value of the PSA subfractions, acid phosphatase and creatine kinase isoenzymes in prostate cancer . *J Tumor Marker Oncol* 1999; 14: 39 - 48.
74. Richie JP: Neoplasms of the testis. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey JA, Vaughan ED, eds. *Campbell's Urology 6th ed*. Philadelphia, Saunders, 1992: 1222 - 1263.
75. Javadpour N: The role of biologic tumor markers in testicular cancer. *Cancer* 1980; 45: 1755.
76. Jalanko H: Alpha - fetoprotein in cancer. *Am Chir Gynaecol* 1989; 78: 27 -31.
77. Klein EA: Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin north Am* 1993; 20: 67 - 74.

79. Berggard I, Bearn AG: Isolation and properties of a low molecular weight (2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1918; 243: 4095.

80. Grey HM, Kubo RT et al: The small subunit of HLA antigens is β 2-micro-globulin. *J Exp Med* 1973; 138: 1608.

81. Cassuto JP, Krebs BP et al: β 2-microglobulin. A tumour

marker of lymphoproliferative disorder. *Lancet* ii 1978; 950.

82. Simonsson B, Wibell L et al: β 2-microglobulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Scand J Hamematol* 1980; 24: 174.

83. Kondo H, Mori A et al: Maintenance with pamidronate following first-line MP or VAD therapy in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 303-307.