

# Çocuk tümörlerinde biyolojik göstergeler

İnci YILDIZ

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

## Özet

Tümörlerde biyolojik göstergeler tanı, tedavi, nükslerin saptanması ve tedavinin izlenmesinde yararlı olmaktadır. Çeşitli göstergelerin değeri ve hekime katkısı gözden geçirilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tümör göstergesi, biyolojik göstergeler

## Summary

### Biological markers in pediatric tumors

Biological markers are important tools for the diagnosis, treatment, detection of recurrences and monitoring of therapy in tumors. Markers which are valuable for pediatric tumors are reviewed.

**Key words:** Biological markers, tumor markers

## Giriş

Çeşitli tümörlerde patolojik tanıya ek olarak, hastalığın tanısında ve tedavisinin izlenmesinde birtakım biyolojik göstergelere gerek duyulmuş ve bu konu, enine boyuna araştırılmıştır (7).

İdeal bir tümör göstergesi tümör hücresi tarafından üretilmeli, vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilir olmalı, sağlıklı kişide ve selim tümörlerde bulunmamalıdır. Tümörde çok erken dönemde saptanabilmelidir ki tarama testi olarak da kullanılabilir. Tümör kitlesi ile gösterge miktarı pozitif bir korelasyon göstermelidir; antitümör tedavisi etkinliğinde gösterge azalmalı, nüks durumunda tekrar artmalıdır ki hastalığın seyrinin izlenmesinde yararlı olsun. Ancak, bugüne kadar bulunan ve kullanılan göstergeler arasında tüm bu özellikleri taşıyanı bulunmamıştır (2,9).

Tümör göstergelerinin kullanım alanları Tablo I de verilmiştir. Erişkin tümörlerinde biyolojik göstergeler daha geniş bir çeşitlilik göstermektedir. Genellikle radyoimmünoessey ve biyokimyasal tekniklerle araştırılan göstergeleri Tablo II de görmekteyiz.

TABLO I. Tümör göstergelerinin kullanım alanları

1. Tümör için kitle taraması
2. Tümör tanısı
3. Vücutta kanser hücrelerinin lokalizasyonu
4. Tümör seyrinin izlenmesi
5. Tümörün evrenmesi (prognostik kriter)
6. Nüks ve metastazların saptanması
7. Tümör tedavisi

TABLO II. Tümör göstergelerinin sınıflandırılması

1. Onkofetal antijenler (CEA, AFP)
2. Ektopik hormonlar (ACTH, ADH, PH, Calcitonin)
3. Plazental proteinler (HCG, HPL, Regan izoenzimi)
4. Enzimler (prostatik asit fosfataz, LDH, NSE)
5. Serum proteinleri (immüno globülinler)
6. Diğer (poliaminler, ferritin, katekolaminler)

Etkin bir tümör göstergesi o tümöre özgü (spesifik) ve duyarlı (sensitiv) olmalı, en geç 48 saat içinde kantitatif olarak belirlenebilmelidir.

### I. Nöroblastomada tümör göstergeleri

#### Katekolaminler ve türevleri

Sempatik sinir sistemi kökenli tümörler, özellikle de nöroblastoma ve ganglionöroblastoma adrenerjik aktivite gösterir vanilmandelik asit (VMA), homovanilik asit (HVA), vanil glikol (VG), vanillaktik asit (VLA)

vb. gibi ürünler salgırlarlar (15,19,20). Bu türlerin idrarda ölçümü ile tanıya biyokimyasal yaklaşım da mümkün olabilmektedir. 1962 yılında LaBrosse idrarda VMA'yı saptamaya yarayan basit bir spot test önermiştir. LABrosse 1976 da Schweisguth ile birlikte yaptığı bir araştırmada nöroblastomaların ancak % 90 ının VMA spot test ile pozitif sonuç verdiğini, % 10 olgunun bu maddeyi salgılamadığını, ancak araştırıldığında % 5 ının VMA değil ama başka bir katekolamin türevi salgıladığını, % 5 ının non-sekretan olduğunu göstermiştir (5). Voorhess de non-sekretan nöroblastomaların varlığını vurgulamıştır (17). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde 1982-1984 yıllarında yaptığımız bir araştırmada 28 nöroblastoma ve 139 nöroblastoma dışı olguda % 10 negatif test bulgusu, % 65 kuvvetli pozitiflik bulunmuştur. Kontrol olarak alınan diğer tümörler, sağlıklı kontroller ve malignite dışı hastalıklarda VMA kuvvetli pozitiflik oranı % 0.5 tir. Şüpheli pozitif test sonuçları hasta grubunda da kontrol grubunda da yükselir. Bu araştırma sonucunda nöroblastomada testin ancak kuvvetli pozitiflik durumunun tanıda yararlı olduğu anlaşılmıştır. Sawada ve ark. VMA spot testini Japonya'da yenidoğanlarda tarama testi olarak kullanmaktadırlar (13). Tarama yapılmış 286 371 vakada 17 nöroblastoma vakası saptanmıştır ancak bu arada testin negatif olduğu 6 hastada daha sonra bu tümör ortaya çıkmıştır (15).

Bazı araştırmacılar nöroblastoma evrelemesinde VMA/HVA oranının yararından bahsetmektedirler. Bu oranın 1.5 dan büyük oluşu daha iyi seyirli bir olgu olacağına işaret kabul edilmektedir. Tersine vanillaktik asit sekresyon artışının prognozu kötü yönde etkilediği düşünülmektedir (11). Şüpheli vakalarda tanıya yardımcı diğer göstergeler dokuda tirozin hidroksilaz ve/veya kolin asetiltransferaz aktivitelerinin gösterilmesidir (21).

Nöron-spesifik enolaz: NSE

Solübl bir protein olan nöronspesifik enolaz nöroendokrin tümörlerde kuvvetli pozitif, non-endokrin tümörlerde ve bazı akciğer tümörlerinde bazen yüksek bulunan bir biyolojik göstergedir (2,9,14,15,22). Çocuklarda normal değeri  $7.5 \pm 2.5$  ng/ml (22) ve  $10.8 \pm 2.3$  ng/ml (15) arasında

bulunmuştur. NSE canlı hücrelerden çıktığı gibi hücre ölümü durumunda da seruma geçebilmektedir. Metastatik nöroblastomalı hastaların % 96 sı yüksek NSE düzeyi göstermektedir. Evre IV nöroblastomalı 122 çocukta NSE yüksek bulunmuş ve NSE nin 100 ng/ml in üzerinde olduğu olgularda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (22).

Vazoaktif İntestinal Peptid:VIP

Salgılandığı olgularda durdurulamayan diyareye ve hipokalemiye yol açan bu madde ilk kez Varner-Morrison sendromunda bildirilmiştir. Daha sonra da ganglionöroma, ganglionöroblastoma ve daha az olmak üzere nöroblastoma olgularında yayınlanmıştır (4,15). Tümör ne kadar indifferansiye ise VIP salgılama olasılığı da o kadar azalmaktadır. Normal değeri serumda 6.2 pmol/l dir. İncelenen 22 nöral krest tümöründen ancak 6 olguda yüksek (ortalama 22.5 pmol/l) bulunmuştur. Diyare olan olgularda yardımcı bir göstergedir.

Ferritin

Nöroblastomada yüksek bulunan ferritinin tümör hücrelerinden salındığı düşünülmektedir. Ferritinin yüksekliği de bir prognostik kriter oluşturmaktadır. Hann ve ark. araştırdıkları evre III ve IV nöroblastomalı 241 çocukta ferritin değeri 142 ng/ml altında olanlarda sürvi oranının yüksek, üzerinde olanlarda ise yaşama oranının daha az olduğunu göstermişlerdir (6).

Karsinoembriyjenik antijen:CEA

Daha çok erişkin tümörlerinde bir gösterge olarak değerli olan bu protein nöroblastoma olgularının % 25 inde serumda saptanmaktadır. İdrarda sista-thionine ve homoserin varlığı da tanıda yardımcı olabilir (1,15).

II. Germ hücreli tümörler ve karaciğer tümörlerinde biyolojik göstergeler

Alfafetoprotein:AFP

Fetal karaciğer ve yumurta kesesinde (yolk sac)

yapılan bir proteindir. Gebelikte 12-15. haftalarda en yüksek değere ulaşır (2000 ug/ml) ve giderek azalır. Doğumdan sonra 6-12. aylar arasında erişkin değerine (3 ng/ml) ulaşır<sup>(15)</sup>. Bu gösterge hepatoblastoma ve hepatokarsinoma gibi karaciğer tümörlerinde, yolk sac tümörü gibi germ hücreli tümörlerde, bazı pankreas ve mide karsinomlarında yüksek bulunabilir (3,7,8,9,12,15,16,18). Karaciğer ve germ hücreli tümörlerde saptanan AFP nin karbonhidrat yapısında bir farklılık olduğu ve bu farkın bir lektin olan konkanavalin-A ile reaksiyona göre ayırdedilebileceği gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Konkanavalin-A ile reaksiyon veren AFP hepatik orijinlidir, vermeyen ise germ hücre kökenlidir. AFP hepatit, siroz, karaciğer nekrozu gibi karaciğer hastalıklarında, ataksi-telenjiktazia, tirozinemi gibi kalıtsal hastalıklarda da yüksek bulunabilir.

#### Human koryonik gonadotropin:HCG

Plasenta trofoblastik hücreleri tarafından salgılanan bu hormon germ hücreli tümörlerin bir kısmı için iyi bir göstergedir. Daha çok seminomada, koriokarsinomada ve embriyonal karsinomada bulunmuştur. Nadiren yüksek olarak bildirildiği hepatoblastoma olgularında heterotopik HCG sentezine bağlanmıştır. AFP ve HCG yüksekliği aynı germ hücreli tümörde gözlenebilir, (3,12) yüksek oluşları tümör aktivitesi lehinedir ancak negatif oluşları tümör yokluğunun kanıtı değildir<sup>(15)</sup>.

#### III. Diğer biyolojik tümör göstergeleri

##### Laktik Dehidrogenaz:LDH

Glikolitik bir enzim olan LDH tüm vücut doku ve sıvılarında yaygın olarak bulunan bir madde-dir. Beş izoenzimi vardır. LDH-1 ve LDH-2 kalb kası ve eritrositlerde, LDH-5 daha çok karaciğer, iskelet kası ve lökositlerde bulunur<sup>(15)</sup>. Kinumaki ve ark.<sup>(10)</sup> 8 yolk sac tümürlü çocuktan 7 sinde LDH-1 izoenzimini yüksek bulmuşlardır. LDH artışı doğrudan tümör dokusuna bağlı olabileceği gibi tümörün hasara uğrattığı normal dokulara da bağlı olabilir. Ancak yolk sac tümürlü olgularda kalb kasında ve eritrositlerde, böbrekte bir hasar bulunmamıştır. Nöroblastoma olgu-

larında LDH-2, LDH-3 ve LDH-4 yüksek bulunmuştur, LDH-5 ise karaciğer metastazlarında yüksek bulunmaktadır<sup>(15)</sup>. Wilms tümörü ve rabdomyosarkom için belirli bir biyolojik gösterge yoktur ancak total LDH bu olgularda yüksek olabilmektedir. Ayrıca LDH-5 beyin omurilik sıvısında erken metastazları belirlemek için bu sıvıda ölçülebilmektedir. Erken santral sinir sistemi metastazını saptamada yararlı bir göstergedir.

##### Monoklonal Antikorlar

Tümöre ait antijenlere (TAA) karşı üretilmiş monoklonal antikorlar da son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmaktadır<sup>(9)</sup>. Örneğin CEA nın çeşitli epitoplarına karşı hazırlanmış 15 kadar monoklonal antikor vardır. Radyoaktif maddeyle işaretlenen monoklonal antikorlar tümör yerini veya metastazı belirlemede kullanılabilir, aynı yöntemden tedavide de yararlanılmaktadır.

Ayrıca sialik asit, pirüvat kinaz, poliaminler, Lewis antijeni, doku polipeptid antijeni (TPA) gibi maddeler de biyolojik gösterge olarak tümörlerde yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

Dileğimiz pediatrik tümörlerde tanı ve tedavi olanaklarımızı kolaylaştıracak biyolojik yeni ve sağlıklı göstergelerin bulunması ve uygulamaya girmesidir.

#### Kaynaklar

1. Acar S: Nöroblastoma teşhisinde sistostionürinin rolü. Uzmanlık tezi, 1973, Hacettepe, Ankara
2. Bates SE, Longo DL: Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Semin Oncol. 14:102, 1987.
3. Braunstein GD, McIntire KR, Waldmann TA: Discordance of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular teratocarcinomas. Cancer 31:1065, 1973.
4. Cooney DR, Voorhess ML, Fisher JE, Brecher M, Karp MP, Jewett TC: Vasoactive Intestinal Peptide producing neuroblastoma. J Ped Surg 17:821, 1982.
5. Evans AE, Blore J, Hadley R, Tanındı Ş: The LaBrosse spot test: A practical aid in the diagnosis and management of children with neuroblastoma. Pediatrics 47:913, 1971.
6. Mann HL, Evans Ae, Siegel SE, Wong KY,

- Sather H, Dalton A, Denman H, Seeger RC: Prognostic importance of serum ferritin in patients with stages III and IV neuroblastoma: The Childrens Cancer Study Group Experience. *Cancer Res* 45:2843.
7. Hays DM: *Pediatric Surgical Oncology*, 1. baskı. Grune-Stratton, Brace Jovanovich publishers, New York, London, 1986.
8. Johnston PW: The diagnostic value of alpha-fetoprotein in an infant with sacrococcygeal teratoma. *J Ped Surg* 23:862, 1988.
9. Kartal Özer N, Akar C, Criss WE: A review of biological markers for cancer. *Kanser, The Turkish Journal of Cancer*: 45, 1987.
10. Kinumaki H, Takeuchi H, Nakamura K, Ohmi K, Bessho F, Kobayashi N: Serum lactate dehydrogenase Isoenzyme-1 in children 2ith yolk-sac tumor. *Cancer* 56:178, 1985.
11. Laug We, Siegel SE, Shaw KNF, Landing B, baptista J, Gutanstein M: Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics* 62:77, 1978.
12. Özen H, Akdaş A, Altuğ U, Remzi D: Non-seminomatöz testis tümörlerinde tümör belirleyicilerinin tanı, evrelendirme ve tedaviyi izlemedeki rolü. 6. Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri, 2. cilt, Çeltüt Matbaası A.Ş. İstanbul 1987, s:281-288.
13. Sawada T, todo S, Fujita K, Iano S, Imashuku S, Kusunoki T: Mass screening of neuroblastoma in infancy. *Am J Dis Child* 136:710, 1982.
14. Simpson S, Vinik AI, Marangos PJ, Lloyd RV: Immunohistochemical localization of neuron specific enolase in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 54:1364, 1984.
15. Ksuchida Y: Markers in childhood solid tumors. Hayb DM (Ed) "*Pediatric Surgical Oncology*", New York, London, Grune-Stratton 1986, s:47.
16. Tsuchida Y, Hasegawa H: The diagnostic value of alpha-fetoprotein in infants and children with teratomas. A questionnaire survey in Japan. *J ped Surg* 18:152, 1983.
17. Voorhess ML: Neuroblastoma with normal urinary catecholamine excretion. *J Pediatr* 78:680, 1971.
18. Yamashita K, Hitoi A, Tsuchida Y, Nishi S, Kobata A: Sugar chain of alpha-fetoprotein produced in human yolk-sac tumor. *Cancer Res* 43:4691, 1983.
19. Yıldız H, Acar S, Hiçsönmez A, Büyükpamukçu M, Tekinalp G, Çevik N: Nöroblastoma: 114 vakanın retrospektif incelenmesi *Kanser* 6:19, 1976.
20. Yıldız İ. Ulukutlu L, Ergeneman G: Vanil mandelik asit (VMA) apot testinin tanıdaki yeri. 6. Ulusal Kanser Kongresi Bildirileri, 2. cilt, Çeltüt Matbaası A.Ş. İstanbul 1987, s:704-708.
21. Yokomori K, Tsuchida Y, Saito S: Tyrosine hydroxylase and choline transferase activity in human neuroblastoma: Correlations with clinical features. *Cancer* 52:263, 1983.
22. Zeltzer PM, Parma AM, Dalton A, Siegel SE, Marangos PJ, Sather H, Hammond D, Seeger RO: Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma. *Lancet* 2:361, 1983.