

Tümör Markırları ve Klinik Önemi

Nuran TÜRKÇAPAR¹, Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi, Sağlık Kültür ve Spor Dairesi, İç Hastalıkları ve Romatoloji Bölümü¹, Gastroenteroloji Anabilim Dalı², Ankara

Tümör markırları, erken evre kanser taramasında tanıya yardım etmesi, prognozun belirlenmesinde, tanı almış hastaların takiplerinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlanılan moleküllerdir. Ancak klinik pratikte belki de en çok yaşanan yanlış anlamalardan birisi, genel (check up) kontroller sırasında laboratuvarca çalışılan hemen tüm tümör markırlarının istenmesi ve yüksek çıkan değerlerin ilgili olduğu kanser varlığı ile önyargı oluşturularak taranmasına gidilmesidir. Bir tümör markeri her zaman belli bir tümör varlığı ile veya tümör kitlesi ile orantılı olmayabilir. Veya bir markır belki kanser taramasında tanı değeri çok düşük olmasına karşın, kanser tanısı ile takip ve tedavi gören hastada nüksün veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çok değerli bir laboratuvar parametre olabilir. Yine birçok iyi huylu olarak adlandırılacak fizyolojik veya patofizyolojik durumlarda da artış gösterebilirler (1, 2). Tablo 1'de yüksek tümör markırları ile ilişkili klinik durumlar özetlenmiştir.

Bu makalenin amacı yaygın biçimde kullanılan birçok tümör markerinin klinik kullanılabilirliği hakkındaki verileri gözden geçirmektir.

Meme Kanserinde Tümör Markırlarının Kullanımı

Meme kanserinde östrojen ve progesteron reseptörleri, CA15-3, BR27.29 (CA27.29), CEA ve HER-2/neu (c-erb B2) onkoproteini tümör belirleyici olarak kullanılmaktadır (3).

Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Meme kanserinde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu gibi hormon reseptörleri de prognoz üzerine etkili markırlardır. Özellikle tamoksifen, toremifen ve drolifixe gibi anti-östrojenlerle ve medroksiprogesteron asetat megestrol asetat gibi progesteron benzeri ilaçlarla, endokrin tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Genel olarak östrojen reseptörü pozitif tümörler, östrojen reseptörü negatif tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Ancak östrojen ve progesteron reseptörlerinin seviyesi sadece, menopozdan hemen önce ve menopoza girmiş hastaların primer ve metastatik meme kanserlerinde ölçülmelidir. Meme biyopsisi veya operasyon sırasında eğer canlı doku alınamamış veya doku biyopsisinin miktarı reseptör sayımına engel ise, immünohistokimyasal olarak da bu reseptörlerin belirlenmesi mümkündür. Premenopozal meme kanserli hastalar, postmenopozal hastalara göre daha düşük östrojen reseptör seviyelerine sahiptir. Kanserli olmayan dokularda seks hormon reseptörlerinin seviyesi çok düşük veya ölçülemez düzeydedir. Üst sınır değeri olarak genellikle ligand bağlanma tekniği ile 10 fmol/mg extract protein ve enzim immünoassay ile 15 fmol/mg protein kullanılmaktadır. Alınan meme doku biyopsileri kısa sürede değerlendirilecekse -20C veya daha uzun süreli değerlendirmelerde -70C'de saklanmalıdır. Seks hormon reseptörleri için alınan örnekler oda ısısında bekletilmemelidir; 4C'de bile 2-4 saat içinde aktivitelerini kaybederler.

Araştırmalar sonucunda düzenleyici reseptör proteinlerinde mutasyonlara bağlı polimorfizmler saptanmış ve bugüne kadar 20 sex hormon-reseptör varyantı belirlenmiştir. Doğal olarak gelişen ve varyant reseptörlerin klinik önemi ise halen bilinmemektedir (3-5).

CA15.3

Yüksek molekül ağırlıklı bir müsin glikoproteindir (MUC-1). İnsanlardan karaciğere meme kanseri metastazından izole edilen pürifiye dokuya karşı ve insan sütü yağ-globulinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla karakterizedir. Müsin tipi meme kanseri markırları CA15.3, BR27.29, CA549, MCA, CA-M26 ve CA-M29'dur. Ancak bunların spesifite ve sensitivite açısından sadece CA15.3 ve CA27.29 FDA tarafından metastatik meme kanserli hastaların klinik takibinde onay almıştır.

Önceleri metastatik meme kanserlerinin takibinde CEA kullanılırken, daha sonra bir çok çalışmada CA15.3'ün daha üstün olduğu gösterilmiştir. Metastatik meme kanserli hastaların %60-80'inde CA15.3 seviyeleri yükselmiştir ve bu seviyeler klinik durum ve tümör tedavi yanıtındaki değişikliklerle de paraleldir. Metastatik hastalığın tedavisinde hastaların klinik seyrinin değerlendirilmesinde de işe yarar görünmektedir. Meme kanserinde tedaviye yanıtın takibinde progresyon ve gerilemenin göstergesi olarak bu tümör markın kullanışlı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Seri markır ölçümleri özellikle karaciğer ve kemik metastazlarının erken belirlenmesinde duyarlıdır. CA15.3 serumdan bakılmaktadır (6, 7).

BR (CA) 27.29

BR27.29, CA15.3'ü de içeren yeni geliştirilmiş müsin tipi meme kanseri markıdır. Aynı müsin antijen (MUC-1)'e karşı geliştirilen farklı bir antikor BR27.29 olarak adlandırılmıştır. CA15.3 ve BR27.29 birçok diğer malignitelerde yükselse de, meme kanseri ile ilişkileri daha fazladır. CA15.3 ve BR27.29 aynı zamanda meme, karaciğer ve böbreğin benign hastalıklı ve over kistli hastalarda da bulunabilse de çok düşük seviyelerdedir. Bir çok çalışmada CA 27.29'un CA15.3'den daha fazla sensitif fakat daha az spesifik olduğu bildirilmektedir. BR27.29 seviyeleri, erken evre meme kanserli (evre 1 veya 2) hastaların üçte birinde, ileri evre hastalığı (evre 3 veya 4) olanların ise üçte ikisinde yüksektir. CA15.3 ve BR27.29'un, meme kanserinin çok erken evresinde tanı değerinin olmaması nedeniyle malignite tanısı ve taramasında rolleri olmamakla birlikte, her ikisi de küratif tedavi sonrası

asemptomatik rekürrensi belirlemede, kemik ve karaciğer metastazlarının erken belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca 'European Group on Tumor Markers' (EGTM), uzak metastazların erken tanısında bu markırlara ilaveten CEA'in de ölçülmesi önermektedir (7, 8).

Epidermal Growth Factor (EGF) Reseptörleri

Belli meme, endometrium ve over kanserli dokularda fazla miktarda bulunduğu gösterilmiştir. Meme tümör biyopsilerinde EGF reseptörlerinin fazla miktarda bulunması, hormon reseptörlerinin aksine kötü prognozu gösterir. 'American Society for Clinical Oncology' (ASCO)'nun klinik pratikte kullanılanlar arasında yer almamasına rağmen EGF-reseptörlerine karşı yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır (7).

HER-2/neu (c-erb B2) onkoprotein, cathepsin-D ve urokinase-type plasminogen activator'ün reseptörü ve inhibitörü meme kanserinde halen araştırma halinde olan yeni tümör markırları olup, araştırmalar dışında klinik kullanımları önerilmemektedir (7).

CA125'in Jinekolojik Kanselerde Kullanımı

Jinekolojik kanserler Batı dünyasında kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %15'ini ve kansere bağlı ölümlerin ise %10'unu oluşturmaktadır. En fazla endometrial kanser olmak üzere bunu over ve uterus kanserleri izler (9).

CA125 normalde fotal gelişim sırasında çölemik (coeleomic) epitelde bulunan bir glikoproteindir. Bu epitel vücut kavitelelerini döşer ve overi örter. CA125 bir çok malignitelerde artsa da en fazla over kanseriyle ilişkili olduğu görülmüştür. CA125 over kanserli kadınların %85'inde artmışken, evre I'dekilerin ancak %50'sinde yüksek bulunur. Artmış seviyeleri tümör yüküyle ilişkilidir ve müsinöz olmayan histolojiye sahip tümörlerde en fazladır. Aseptomatik over kanserli kadınların tanınması için kullanışlı bir metot değildir. EGTM rehberinde CA125'in populasyon bazlı taramaları önerilmemekle beraber National Institute of Health (NIH) konsensus kararlarında, her 6 ay aralarla transvaginal muayene ve ultrasonografik tetkikle birlikte CA125 ölçümü yer almaktadır. Küratif cerrahi ve sitotoksik kemoterapiyi takiben iki yıl her 3 ayda bir ölçülmesi gerekir. CA125 seviyesinde 35U/mL'nin üzerindeki artış veya bazal değerini iki katına çıkması, nüks açısından ileri araştırmayı ve laparoskopiyi gerektirir. Aseptomatik pelvik

kitleli postmenopozal kadınlarda CA125'in 65U/mL'den daha fazla olması %98 over kanseri olduğunun da göstergesidir. Premenopozal kadınlarda CA125 yükselmesi daha fazla benign nedenlere bağlı olduğundan, bu popülasyonda önemi daha azdır (10, 11).

Sağlıklı yetişkin kadınların %95'inde CA125, 35U/mL veya altındadır. Postmenopozal sağlıklı kadınlarda bu değer 20U/mL ve altıdır. CA125 over kanseri için spesifik bir markır değildir. Tuba, endometrium, serviks, pankreas, kolon, akciğer ve memenin adenokarsinomlarında da yükselebilir. CA125 endometriozis, fibroidler, adenomyozis, pelvik inflamatuvar hastalık, menstruasyon ve gebeliğin 3. trimestiri gibi benign jinekolojik durumlarda da görülebilir. Benign asit veya periton, plevra veya perikardiyumun inflamasyonu durumunda da CA125 seviyelerinde artış olabilir. Ciddi karaciğer hastalığı bulunanlarda da asit olsun veya olmasın CA125 artabilir (Tablo 1) (10).

Serviksin skuamöz hücreli kanserlerinde 'squamous cell carcinoma antigen' (SCCA) tümör markır olarak kullanılmaktadır. Ancak CEA, hCG ve beta-core fragment (hCG β cf) ve sitokeratinler (TPA ve CYFRA 21.1) henüz araştırılmakta olup, servikal kanserde kullanılmaları önerilmemektedir. Evre IB ve IIA'da serviks kanseri teşhis edildiğinde, artmış serum SCCA değerleri, tümörün çapı, derecesi ve

lenf nodu metastazından bağımsız, hastalık rekürrensinde 3 kat artış göstermektedir. Bu nedenle SCCA, hastalığın rekürrensini göstermede kullanılabilir. Sağlıklı kadınların %99'unda SCCA değeri 1, 9 μ g/L'nin altındadır. Sigara içen ve içmeyenler arasında fark bulunmamaktadır. SCCA uterus serviks kanserlerine spesifik bir markır değildir. Akciğer, deri, baş-boyun, özofagus, mesane, penis ve anüs dahil skuamöz hücreli tümörlerde, benign cilt hastalıkları, akciğer hastalıkları ve ciddi renal bozukluklarda yükselebilir. SCCA fazla miktarda tükürük, ter, solunum sekresyonlarında bulunduğu için, alınan kan cilt veya tükürükle temas etmemelidir (10).

Erken dönemde endometriyum kanserlerinin taranmasında kullanılacak tümör markır bulunmamaktadır. Endometriyum kanserli hastaların takibinde CA125, rekürren endometriyum kanserli hastaların %60'ında yüksek bulunması ile en iyi takip markırır. Seröz uterus karsinomlu hastaların takibinde CA125'in rolü ise tartışmalıdır (12).

Prostat Kanserinde Prostat Spesifik Antijen (PSA)'nı Kullanımı

Prostat kanseri, erkeklerde en fazla görülen kanserdir. PSA prostat epitelince üretilen bir glikoproteindir. PSA, prostat kanseri taramasında ve prostat kanserli hastaların klinik takibinde kullanılan en

Tablo 1. Tümör markırının yükselmesine neden olan klinik durumlar

Tümör Markır	Normal Değeri	Primer Tümör (ler)	İlişkili Olduğu Diğer Kanseler	Benign Durumlar
CA27.29	< 38U/mL	Meme kanseri	Kolon, mide, akciğer, pankreas, over ve prostat	Meme, karaciğer ve böbrek hastalıkları, over kisti
CEA	< 2.5 ng/mL (sigara kullanmayanlarda), < 5 ng/mL (sigara kullananlarda)	Kolorektal kanser	Meme, akciğer, mide, mesane, medullar tiroid, baş-boyun, servikal ve karaciğer kanserleri, lenfoma, melanoma	Sigara içimi, peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, pankreatit, hipotiroidizm, siroz, safra yolları tıkanıklığı
AFP	< 5.4 ng/mL	Hepatocellular karsinom, non-seminomatous germ hücreli tümör	Mide, safra yolları ve pankreas kanserleri	Siroz, viral hepatit, gebelik
β -hCG	< 5mIU/mL	Nonseminomatous germ hücreli tümörler, trofoblastik hastalıklar	Nadiren gastro-intestinal kanserler	Hipogonadal nedenler ve marihuna kullanımı
CA125	< 35 U/mL	Over kanseri	Endometrium, tubal, meme, özofagus, mide, karaciğer ve pankreas kanserleri	Menstruasyon, gebelik, fibroid over kistleri, pelvik inflamasyon, siroz, asit, plevral ve perikardiyal effüzyonlar, endometriozis
PSA	< 4 ng/mL	Prostat kanseri	Yok	Prostatit, benign prostat hipertrofisi, prostat travması, ejakulasyon sonrası

önemli tümör markıdır. PSA seviyeleri, prostat kanseri, benign prostat hipertrofisi, ejakülasyon sonrasında olduğu gibi prostatik travma ve prostatitlerde yükselebilir. Prostatitli erkeklerde PSA seviyeleri, semptomların düzelmesinden sonraki 8 hafta içinde ancak normale döner. Rektal muayene PSA değerlerini yükseltmez. Prostat bezince üretilen normal PSA üretimini baskılayan bir enzim inhibitörü olan Finasteride (Proscar) alan erkeklerde 6 aydan daha fazla PSA seviyelerinin doğruyu göstermediği bildirilmiştir. Genç erkeklerde PSA'nın üst sınırı 2.5ng/mL iken artan yaşla birlikte 4ng/mL'ye kadar çıkmaktadır. Prostat kanserinde PSA değeri 4ng/mL üzerinde ise pozitif tanı değeri %20-30 iken, 10ng/mL'nin üzerinde ise %50 tanı değeri vardır. Ancak prostat kanserli hastaların %20-30'unda PSA normal değerler arasında bulunabilir. PSA testinin pozitif tahmini tanı koydurucu değerleri, yaşa, ırklara, artış hızına, dansitesine ve bağlanmayan antijen oranına (free-PSA) bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. PSA değerleri 4-10ng/mL arasındaki hastalarda, PSA artış hızı ve serbest PSA oranlarına bakılarak karar vermek mümkündür. Her yıl 0.75ng/mL'lik artış, kanser açısından pozitif bir göstergedir. 40 yaşından itibaren siyah erkeklerde ve ailesinde prostat kanseri öyküsü bulunan beyaz erkeklerde PSA taraması yapılmalıdır. Eğer ailede prostat kanseri riski yoksa 50 yaşında taramaya başlanması önerilmektedir. Yüksek PSA değerleri doğrulanmışsa, hastaların biyopsiye gönderilmesi gerekir (13-15).

PSA seviyeleri metastatik hastalığın varlığını da gösterir. PSA değeri 20ng/mL olan ve yeni tanı almış prostat kanserli hastalarda kemik metastazı %2'den daha az olduğundan, bu hastalarda kemik taraması da önerilmemektedir. Yine PSA değeri 25ng/mL'nin altındaki hastalarda kompüterize tomografinin yeri yoktur. Serbest PSA oranının özellikle, ilk biyopsisi negatif fakat aslında prostat kanseri olan hastalarda kullanımı faydalıdır. Yüksek serbest PSA oranlarına sahip benign hastalık daha yüksek serbest PSA oranlarına karşın, malign hastalıkta serbest PSA oranları azalmaktadır. Serbest PSA oranlarının kullanımı, 4-10ng/mL arasında gri zondaki PSA değerlerine sahip erkeklerde gereksiz biyopsilerin sayısını da azaltabilir. Serbest PSA oranları, ilk biyopsisi negatif olmasına rağmen, aslında prostat kanseri bulunan hastaların tanılamada kullanılabilir. Malign hastalıktan şüphelenilen vakalarda, düşük sPSA değerleri yüksek malign hastalık riskini göstereceğinden, tekrarlanan biyopsi ile kanser tanısı kanıtlanabilir. Bazı otörler, düşük ser-

best PSA değerlerinin prostat kanserinin daha agresif formuyla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak diğer bazı otörlerin raporları ise bu sonuçlarla çelişmektedir. NACB ve EGTM, serbest PSA oranlarını, total PSA değeri 4-10ng/mL değerleri arasında olan ve elle rektal muayenesi negatif kişilerde, benign hastalıktan, prostat kanserini ayırt etmede bir yardımcı araç olarak önermektedir (13, 16).

Son zamanlarda α 1 anti-kimotripsinle kompleks PSA'yı belirleyen bir ölçüm geliştirilmiştir. Bu parametrenin ölçümü, total PSA ile karşılaştırıldığında, spesifitesi biraz daha fazladır, ancak bağılı PSA'nın serbest PSA'ya oranlarına üstünlüğü veya eşitliği henüz gösterilememiştir (17).

NACB'nin önerilerine göre PSA bakılırken, serum PSA konsantrasyonları bir çok faktörden etkilendiğinden, kan alınırken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer serbest PSA bakılacaksa, son ejakülasyondan en az 24 saat sonra bakılmalı ayrıca prostatit iyileştikten, prostatın transüretal rezeksiyonundan veya prostat biyopsisinden birkaç hafta sonra PSA değerleri ölçülmelidir. Tedavi sonrası hastaların takibinde tek PSA değerinin ölçümü, rekürren prostat kanserini göstermez. Mutlaka yükselen PSA değerlerinin gösterilmesi gereklidir. Radikal prostatektomiye takiben, birkaç PSA ölçümüne dayalı PSA'daki artış, rekürren prostat kanserini gösterir (13).

Amerikan Kanser Cemiyeti, prostat kanserinin erken tanısında bazı önerilerde bulunmaktadır. Bunlar; 50 yaş ve üzeri erkeklerde, yıllık rektal muayeneyle birlikte serum PSA değerlerinin ölçümlerine bakılmasıdır. Afriko-Amerikan kökenlilerde ve aile öyküsü varsa, 45 yaşında taramaya başlanmalıdır. Eğer birinci derece yakınında prostat kanseri öyküsü varsa 40 yaşından itibaren tarama yapılması önerilmektedir. 45 yaşın altındakilerde PSA'nın 1ng/mL'nin altında olması beklenir. 1-2.5ng/mL arasında PSA değerine sahip kişilerde her yıl test tekrarlanmalıdır. 2.5ng/mL'nin üzerinde ise daha ileri testler yapılmalı ve biyopsi önerilmiştir (15, 18).

Serbest PSA değerleri, prostat kanserinin takibi sırasında klinik olarak güvenilir değildir ve takip edilmemelidir. Başarılı bir cerrahi tedaviyi (radikal prostatektomi) takiben PSA, ölçülemez düzeylerin altına iner. Devam eden yüksek PSA ise residüel hastalığı gösterir. Endokrin tedaviyi takiben PSA, tümör hakkında bilgi vermez. Prostat kanserinin varlığına rağmen, anti-androjenik tedavi, PSA'nın

düşük seyretmesine neden olur. PSA'nın ölçümünü sırasında yaş kadar, etnik ve bölgesel farklılıklar da göz önünde bulundurulmalıdır (15).

Karsinoembriyojenik Antijenin (CEA) Kolorektal Kanserde Kullanımı

CEA, yaklaşık 180 000 dalton molekül ağırlığında karmaşık yapıda bir glikoproteindir. Bu antijen ilk kez 1965'te kolon adenokarsinomlu bir hastada keşfedilmiştir. Değişken karbonhidrat içerikli tekli polipeptid zincirlerden oluşan heterojen bir yapıya sahiptir. CEA'de protein/karbonhidrat oranı, farklı tümörlere göre 1:1 ila 1:5 oranında değişmektedir. CEA öncelikle karaciğerde metabolize edilir ve yarılanma ömrü 1 ila 8 gün arasında değişmektedir. Ekstrahepatik safra kanalları tıkanıklığı, intrahepatik kolestaz ve hepatosellüler hastalıklar dahil birçok karaciğer hastalıklarında, CEA'nin klirens hızı azalabileceğinden, serum konsantrasyonunda artış olabilir (19).

Normal olarak CEA, fetal ince barsak, pankreas ve karaciğerde gebeliğin ilk iki trimesteri boyunca bulunur. Hassas radyoimmunoassay tekniklerinin gelişmesi ile CEA ve CEA benzeri maddelerin neoplastik ve fetal olmayan dokularda da varlığı gösterilmiştir. Normal kolon mukozası, plevra ve süt veren meme dokusunun anti-CEA antiserumuyla bağlandığı görülmüştür. Ancak bu bağlanma tümör dokusuna göre çok daha düşük düzeydedir. Radyoimmunoassay ile saptanan CEA konsantrasyonları 0 ile 2.5 ve 3.0 nanogram/mL normal değişim aralığındadır. Yüksek CEA seviyesi, kolon kansinomu dışında çeşitli benign ve malign hastalıklarda görülebilir. CEA'nin yükselmesine neden olan benign durumlar: sigara içimi, bronşit, amfizem, gastrit, gastrik ülser, karaciğer hastalıkları, pankreatit, kolon ve rektumun polipleri, divertikülit, Crohn hastalığı, benign prostat hipertrofisi ve böbrek hastalıklarıdır. Bir çalışmada, yüksek CEA seviyesine sahip ve bilinen kansinomu olmayan hastaların %13'ü ağır sigara içenler, %15-20'si pankreatit veya kolon ve rektum polipleri ve %10-50'si inflamatuvar barsak hastalığı bulunan hastalardan oluşmaktadır. Ciddi hepatosellüler hastalığı bulunan veya biliyer obstrüksiyonlu hastaların yaklaşık %50'sinde bozulmuş klirens sekonder serum CEA seviyelerinde artış vardır. Benign koşullarda CEA seviyelerindeki artış genellikle geçici ve çok nadiren büyüklük olarak 10 nanogram/mL'nin üzerine çıkar (19, 20).

Kolon ve rektumun adenokarsinomuna ilaveten epitelial kansinomların birçok çeşidi CEA üretir.

Pankreas, akciğer, meme, mide, tiroid bezi ve kadın üreme sistemi dahil böyle tümörlerdir. Kolon dışı kansinomlardan, CEA seviyesinde artış görülen tümörlerin çoğunluğunu pankreas (%65-90) ve akciğer (%52-77) kansinomları oluşturmaktadır. Meme, mide ve tiroid kanserli hastaların yaklaşık yarısında serum CEA seviyesi artmıştır. Serviks, endometrium ve over tümörleri dahil kadın üreme sisteminin malign tümörlerine sahip hastaların ise %25-40'ında serum CEA seviyeleri yüksektir. CEA seviyelerinin takibi, kolon ve rektum kansinomu hastalarda prognozu tahmin etmede ve tedaviye yanıt takipte çok yararlıdır. Tam cerrahi rezeksiyondan sonra tipik olarak birkaç hafta içinde CEA normal seviyelerine düşer. 1981 yılında National Institute of Health (NIH) uzlaşma kararında daha önce kolorektal kanser tanısı almış hastalarda CEA'nin izlenmesinin rekürrenslerin belirlenmesinde invaziv olmayan en iyi teknik olduğu sunucuna varılmıştır. Küratif rezeksiyon sonrası 6 hafta içinde CEA'nin normale seviyelerine indiği görüşü de yer almıştır (21, 22).

Cerrahi tedavi sonrası CEA'nin ısrarlı veya progresif yüksekliği, genellikle tam olmayan cerrahi rezeksiyonu gösterir. Benzer korelasyon CEA seviyeleri ile radyasyon ve kemoterapiye yanıt arasında da gösterilmiştir. Ancak, etkin tedavi sonrası, CEA'nın normale dönmesi daha uzun sürmektedir. Seri CEA ölçümleri en çok kolon ve rektumun metastatik veya nüks eden kansinomlarını saptamada kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanıldığında rekürrensi saptamada testin sensitivitesi %80, spesifitesi %70'dir. Belirgin CEA yüksekliği bulunan hastalık rekürrens gösteren hastalarda klinik veya radyolojik olarak hastalığın gösterilmesi 2 ila 18 ay kadar sürebildiği gösterilmiştir. Erken evre rekürrenslerde kür sağlamak için ikinci baki laparotomisi önerilmektedir (22).

Kolorektal kanser taraması için, 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde, her yıl gaitada gizli kan bakılması, beş yıllık aralıklarla fleksibl rektosigmoidoskopi veya çift kontrastlı kolon grafisi ve her 10 yıl arayla da kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Ancak çift kontrastlı kolon grafisinin küçük tümörlere karşı duyarlılığı daha azdır. Kolorektal kanser riski yüksek gruplarda; inflamatuvar barsak hastalığı bulunanlar, ailesel adenomatöz polipozisde, herediter polipsiz kolorektal kanserlerde veya ailesinde kolorektal kanser öyküsü bulunanlarda ise tarama testleri daha sık aralıklarla yapılmalıdır. Birinci derece akrabasında kolorektal kanser ve/veya adenomatöz polip öyküsü bulunan bulunanlar-

da kanser gelişme riski 2 kat daha fazladır ve bu kişilerde 10 yıldan daha kısa bir sürede kanser gelişir. Bu nedenle aile öyküsü bulunanlarda 40 yaşında taramaya başlanmalıdır. Kolorektal kanserlerin çoğunun öncüsü adenomatöz poliplerdir ve malign hale gelişleri, 10-12 yıl alır. Kanser gelişimindeki bu uzun süreç, kanser gelişmeden tanı, tarama ve poliplerin uzaklaştırılmasına imkan sağlar. Prekanseroz adenomatöz poliplerin polipektomi ile alınarak, kolorektal kanser gelişimi önlenmelidir (19-22).

CEA'nın kolorektal kanser tanısında rolü yoktur ve yalancı pozitiflik oranları yüksek olduğundan ASCO tarafından kolorektal kanser taramasında kullanımı önerilmemektedir. Ancak prognozun belirlenmesi, rekürrens takibi ve tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılması önerilmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda cerrahi tedavi öncesi anormal CEA değeri mutlaka belirlenmelidir. Çünkü, çalışmaların çoğunluğunda, preoperatif anormal CEA değerlerinin yüksekliği ile kötü prognoz ve daha yüksek rekürrens arasında ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle son yıllarda CEA'nın kolorektal kanser için TNM sınıflaması içine alınması önerilmiştir. Bazı çalışmalarda, preoperatif yüksek CEA seviyelerinin Duke-B evresindeki hastaların %40-50'sinde agresif hastalığa sahip olduğu görülmüştür. Operasyon sonrası yüksek CEA de kötü prognoz göstergesidir, fakat bu bilgi her zaman güvenilir değildir (23).

CEA'nın kolorektal kanserli hastalarda cerrahiye takiben rekürrensi göstermede sensitivitesi yaklaşık %80 (%17-89) ve spesifitesi yaklaşık %70 (%34-91)'dir. CEA, özellikle hepatik veya retroperitoneal hastalığı göstermede daha duyarlıdır. Ancak lokal, peritoneal ve akciğer tutulumunda daha az duyarlıdır. Bazı araştırmacılar, CEA'daki yavaş artışın lokal rekürrensi, hızlı artışın ise karaciğer metastazını gösterdiği rapor edilmiştir. Evre II veya III'deki hastalarda, izole hepatik metastazın rezek-

siyonundan sonra da CEA değerlerine iki yıl süreyle 2 ila 3 ay aralıklarla bakılmalıdır. Anormal CEA değerleri metastazı düşündürmelidir. Kolorektal kanserli hastaların kemoterapiye yanıtının takibinde de CEA faydalıdır. Ancak 5-florourasil ve levamisol tedavisini takiben CEA'da geçici yükselmelerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (19-23).

Nöroendokrin Tümör Markırları

Nöroendokrin tümörler nöral krest kökenli hücrelerden oluşur ve feokromositoma, nöroblastoma, tiroidin medüller kanseri, gastrointestinal sistem karsinoid tümörü ve Merkel hücre tümörlerini içerir. Nöroendokrin tümörlerin en önemli özelliği, normalde kan ve idrarda patolojik konsantrasyonların altında bulunan fizyolojik olarak aktif bileşenleri aşırı miktarda üretilip salgılanmalarıdır. Bu hastalıkların tanısında tümör markını olarak kullanılırlar. Nöroendokrin tümörlerle ilişkili markırları Tablo 2'de gösterilmiştir (24, 25).

İdrarda katekolaminleri ölçerken, toplanan 24 saatlik örneği, toplandıktan sonra hemen buzdolabına konmalıdır. 6 mL, 6N-Hidroklorik asit (HCl) yetişkin günlük idrar için (1-2L/24 saat) örnek toplama- dan önce kaba ilave edilerek (pH 2-4) asidik pH sağlanması ve böylece örneğin bozulmasını önlemek mümkündür. Örneğin asiditesi pH 2'den daha düşük olursa, sonuçları etkileyebilir. Pedyatrik örneklerde asit miktarı ayarlanmalıdır. Plazmada katekolamin düzeyine bakarken, heparinize kan örneği, sakın ve en az 30 dakika yatar pozisyonda iken alınmalıdır. Alınan örnek hemen buz içinde soğutulmalı ve daha sonra plazması ayrılmalıdır. Alfa-metil-DOPA, mono-aminoksidaz (MAO) inhibitörü ve beta-bloker kullanımı katekolamin sonuçlarını etkiler. Katekolamin düzeyleri yaşa bağlı olarak değişmektedir (24, 25).

Vanilmandelik asit (VMA) ve Homovalenik asit (HVA) de katekolaminlerle benzer işleme örnek toplanır ve idrar kreatinine oranları rapor edilir.

Tablo 2. Nöroendokrin tümörler ve ilişkili oldukları tümör markırları

Hastalık	Tanı ve Takipte Kullanılan Laboratuvar Testler
Feokromositoma	İdrar ve plazma katekolaminler Epinefrin, norepinefrin, dopamin Vanil mandelik asit (VMA), homovalenik asit (HVA)
Medullar tiroid kanseri	Kalsitonin
Adacık hücre karsinomu	İnsülin (nonspesifik, tümör markını olarak kullanımı önerilmemektedir)
Gastrointestinal sistemin karsinoid tümörü	İdrarda 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA)

Amfetamin ve benzeri bileşikler, iştah azaltıcılar, bromokriptin, buspiron, kafein, levadopa, carbido-pa, clonidine, deksametazon, diüretikler, MAO inhibitörleri, burun damlaları, propafenon (rytmanorm), trisiklik anti-depresanlar ve vasodilatörler, HVA ve VMA ölçümlerini etkiler (26).

Serotoninin ana metaboliti, 5-hidroksiindolasetikasit (HIAA), karsinoid tümörlerde aşırı salgılanması nedeniyle tümör markını olarak kullanılmaktadır. 24 saatlik idrar örneği, katekolaminlere benzer şekilde toplanır. Hastanın semptomatik olduğu dönemde seri ölçümler yapılmalıdır. Seratoninden zengin gıdaların alınması veya bazı ilaçlar, ölçüm değerlerini etkiler. Tablo 3'de kaçınılması gereken ilaçlar ve gıdalar listelenmiştir (27).

Medüller tiroid kanseri, tiroidin kalsitonin salgılayan parafoliküler veya C- hücrelerinden gelişir. Medüller tiroid kanseri tanısında ve cerrahi tedavi sonrası takibinde kalsitonin tümör markını olarak kullanılmaktadır. Kalsitonin düzeyi ile tümör kitlesi arasında da pozitif korelasyon bulunur. Kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınır, serum veya plazmada

kalsitonin bakılabilir. Radyoimmünoassay (RIA) veya iki-yerleşkeli immünometrik assay IIMA9 ile bakılabilir. Bazal kalsitonin düzeyi RIA ile 5-19ng/mL arasında, IMA'da ise daha düşük değerlerdedir. Sağlıklı popülasyonda belli yaş gruplarına göre normal değer aralıkları belirlenmelidir. Kalsiyum veya pentagastrin ile stimülasyon sonrası da kalsitonin seviyesi ölçülebilir (28).

Nöroendokrin tümörlerde tümör markını bakılırken, ölçümü etkileyebilecek gıda ve ilaçlar en az 72 saat önce kesilmelidir. 24 saatlik idrar örnekleri toplanırken, 2-8 C saklanarak laboratuvara götürülmelidir. Katekolamin, VMA, HVA ve 5-HIAA için idrar toplarken pH 2-4 arasında olacak şekilde idrar asidifiye edilmelidir (24-27).

Germ Hücreli Tümör Markınları

Germ hücreli tümörler nadir görülmelerine rağmen 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanserdir. Alfa-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (HCG) ve/veya onun alt grubu β -HCG, laktat dehidrogenaz (LDH) ve plasental alkalın fosfat (PLAP), germ hücreli tümörlerin takibinde kul-

Tablo 3. İdrarda 5-HIAA ölçümü sırasında kaçınılması gereken ilaçlar ve gıdalar

5-HIAA Değerlerinde Azalmaya Neden Olan Durumlar	5-HIAA Değerlerinde Artmaya Neden Olan Durumlar
İlaçlar:	İlaçlar:
Aspirin	Acetaminophen
Chlorpromazine	Kafein
Corticotropin	Coumarin acid
Dihydroxyphenyl lactic acid	Efedrin
Ethanol	Flourouracil
Gentisic acid	Glycerol
Homogentisic acid	Guaiacolate
Hydrazide deriveleri	Melphalan
Imipramine (Tofranil)	Maphenesin
Isocargoxazid (Marplan)	
Levadopa	Gıdalar:
Monocamine oxidase inhibitörleri	Avokado
Methenamine	Muz
Methyldopa	Kahve
Phenothiazine	Patlıcan
Perchlorperazine	Erik
Promethazine	Ananas
	Domates
	Ceviz
	Methamphetamine
	Naproxen
	Phenacetin
	Phenobarbital
	Rauwolfia
	Reserpine
	Valium (Diazepam)

lanılan tümör markırlarıdır. AFP üretimi, endodermal sinüs tümörü ve embriyonel karsinomla sınırlıdır. Sinsityotrofoblast hücreleri, HCG salgılar ve saf seminomali hastalarda olduğu kadar non-seminomatöz germ hücre tümörlü hastalarda da artar. PLAP, alkali fosfatazın ısıya dayanıklı bir izoenzimidir. Seminomali (%51-90 sensitivite) hastalarda daha fazla olmak üzere non-seminomatöz (%20-36 sensitivite) hastalarda da artar. Sigara içenlerde içmeyenlere göre PLAP, 10 kat artabileceğinden, sigara içenlerde ölçümü önerilmemektedir. LDH-1, germ hücreli tümörlerde, tümör yükü ve büyüme hızıyla paralelizm göstermektedir. Germ hücreli tümörlerin sınıflamasında prognoza etkili serum tümör markırlarının düzeyleri Tablo 4'de özetlenmiştir (29-31).

Tedavi sonrası takipte özellikle seri AFP ve β -HCG ölçümleri önerilmektedir. AFP'nin serum yarılanma ömrü 5 gün, hCG'nin ise 1-2 gündür. Orşektomi öncesi, AFP, β -HCG ve LDH'nin ölçülmesi, germ hücreli tümörün evrenmesi ve değerlendirilmesine yardımcıdır. Seminomali bir hastada AFP yüksek, non-seminomatöz tümör olarak kabul edilir ve ona göre tedavi verilir. Orşektomiyi takiben, seri ölçümler yapılarak AFP ve HCG'nin normalizasyonuna bakılmalıdır. AFP, hCG ve LDH, tedaviyi takiben ilk üç yıl aylık ölçümlerle takip edilmeli, 3 aylık aralıklarla ise görüntüleme teknikleriyle (USG, CT vs) hasta takip edilmelidir. Kemoterapi sonrası relaps ilk 6 ay içinde olacağından, bu süre içindeki tümör markırlarının takibi önemlidir (31).

Hepatomada Alpha-fetoprotein

Alpha-fetoprotein (AFP), ilk kez 1963 yılında hepatomali fare serumunda gösterilmiş onkofetal bir proteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 70 000 dalton ağırlığında olup tek polipeptit zincirlidir ve %4 gibi küçük bir bölümü karbonhidrattan oluşur. AFP radyoimmünoassay ile ölçüldüğünde 5 nanogram/mL kadar, agar-gel difüzyon ile daha büyük 3 000 nanogram/mL 'ye kadar hassastır. Yetişkinlerde normalde AFP seviyesi 1-25 nanogram/mL arasındadır. AFP'nin dolaşım yarılanma ömrü 3.5-6.0

gündür. AFP normal olarak fetal gelişim sırasında karaciğer, yolk sak ve gastrointestinal epitelyum tarafından üretilmektedir. AFP fetüste esas serum proteindir ve gebeliğin 12-15. haftalarında en yüksek değerlerine ulaşır. Yetişkinlerde malign hastalık olmaksızın, gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ve benign hepatik hastalıklarda serum AFP seviyelerinde yükselmeler olabilir. AFP yüksekliği özellikle siroz, akut ve kronik hepatit ve hepatik nekroz gibi hepatosellüler hastalığı bulunanlarda yaygın kolestatik hastalığı bulunanlarda ise bunların aksinedir. Akut viral hepatitli hastaların 2/3'de hepatosellüler rejenerasyonun iyileşme fazında serum AFP seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (20, 32, 33).

Hepatomali hastalarda yüksek AFP seviyeleri ilk kez 1964 yılında gösterilmiştir. Amerika ve Avrupa'daki hepatomali hastaların yaklaşık %70'inde, Afrika ve Doğu'daki hepatomali hastaların ise yaklaşık %90'ında AFP seviyelerinde artma saptanmıştır. Pankreas (%23), mide (%18), akciğer (%7) ve kolon (%5) kanserli hastalarda AFP seviyelerinde daha az artış izlenmektedir. AFP'nin hepatoma taramasında yararlı olduğu yüksek riskli popülasyon olan Afrika ve Uzak Doğu'da bile kanıtlanmamıştır. Afrika'da 9000 kişide yapılan tarama testinde hepatoma saptanan 9 kişinin sadece 6'sında AFP yüksek bulunmuştur. 300 000 Çin halkı üzerinde yapılan araştırmada da AFP yüksek bulunan 147 kişiden 129'unda hepatoma bulunmuştur. Tarama sırasında asemptomatik olan hepatomalardan yarısından fazlası 1 ila 3 ay içinde klinik belirtiler gelişmiştir. Bu nedenle yüksek riskli popülasyonların hepatoma açısından taraması, hastanın yaşam süresini yeteri kadar artırmadığından önerilmemektedir (32, 33).

Hepatomali hastalarda AFP seviyelerindeki yükselme oranları tümör yükü ile orantılıdır. Ancak yaşam süresi ile AFP seviyeleri arasında benzer ilişki bulunmamaktadır. AFP, hepatomali hastaların tedaviye yanıtını ve klinik relapsını takipte yararlıdır. Tam cerrahi rezeksiyon sonrası, hemen norma-

Tablo 4. Germ hücreli tümör sınıflamasında prognoza etkili serum tümör markır düzeyleri

Prognoz Grupları	Tümör markır konsantrasyonları		
	AFP (ng/mL)	HCG (U/mL)	LDH (RR'nin çokluğu)*
İyi (S1)	< 1000	< 5000	< 1.5 X (RR)
Orta (S2)	≥ 1000 ve ≤ 10 000	≥ 5000 ve ≤ 50 000	≥ 1.5 X (RR) ve 10 X (RR)
Kötü (S3)	> 10 000	> 50 000	> 10 X (RR)

*Referans değerlerindeki üst sınır çokluları olarak ekspres edilen LDH konsantrasyonları

le düşer. Normal seviyelerine inmeyen AFP, tümörün tam olarak çıkartılmadığını, dereceli artışları ise relapsın göstergesi kabul edilir. Kemoterapinin

etkinliğini değerlendirmede cerrahi kadar olmasa da başlangıç değerlerine göre %50 azalma başarı olarak kabul edilmektedir (20).

Tablo 5. Uluslar arası kanser örgütlerinin öneri özetleri

Kanser Tipi	NACB	ASCO	ACS	EGTM
Meme	Tüm kanserlerinde östrojen ve progesteron reseptörleri ile ilgili hastalıkta CA15.3 / BR27.29	CA15.3 veya BR27.29'un rutin kullanımı önerilmemektedir. Artan CA15.3 / BR27.29 değerleri tedavi başarısızlığını gösterebilir. CEA'in rutin kullanımı önerilmemektedir. Östrojen ve progesteron reseptörleri primer lezyondan belirlenmelidir. Endokrin tedavi seçiminde steroid hormon reseptörleri kullanılmalıdır. HER-2/neu (c-erb B2) aşın ekspresyonu veya amplifikasyonu Herceptin (trastuzumab) için hasta seçiminde kullanılabilir.	Yok	Hormon tedavisi için dokuda steroid reseptörlerine bakılması
Over	CA125 tedavinin takibi ve tanıda yardımcıdır.	Yok	Yok	CA125 erken nüksü göstermesi, tedavinin takibi ve tanıda yardımcıdır.
Prostat	Parmakla rektal muayene ile birlikte PSA, PSA 4-10ng/mL ve rektal muayene negatif olduğunda % serbest PSA.	PSA ve parmakla rektal muayenenin birlikte kullanılması	PSA ve rektal muayenenin parmakla birlikte kullanılması	Total PSA ve serbest PSA değerlerinin vaka ayırımında kullanılması, Tedavinin takibinde ise total PSA'nın kullanılması
Kolon	Tedavi takibinde CEA	Tedavinin takibi, nüksün tespiti ve prognoz için CEA'in kullanılması	Yok	Tedavinin takibi, nüksün tespiti ve prognoz için CEA'in kullanılması
Germ Hücreli	Nonseminomatous germ hücreli tümörün tanısı için AFP, Testis tümörlerinin takibi ve gösterilmesinde AFP, hCG ve LDH	Yok	Yok	AFP, hCG, LDH ve PLAP, tedavi takibi, prognoz ve evreleme için kullanılabilir.
Nöroendokrin	Nöroblastoma ve feokromasitoma için, idrar katekolaminleri, VMA ve HVA	Yok	Yok	Yok
Akciğer	Yok	Yok	Yok	NSE, ayıncı tanıda, CYFRA21-1, CEA, ve/veya NSE tedavi ve kliniğin takibinde

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry, ASCO: American Society for Clinical Oncology, ACS: American Cancer Society, EGTM: European Group on Tumor Markers

Akciğer Kanserinde kullanılan Tümör Markırları

Akciğer kanserinde tümör markırlarının tanı değeri olmayıp, tümörün özelliklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu amaçla adenokarsinom ve geniş hücreli karsinomda 'cytokeratin fragman' (CYFRA) 21-1 ve CEA; skuamoz hücreli karsinomda CYFRA21-1 ve 'squamous cell carcinoma antigen' (SCCA) ve küçük hücreli karsinomda CYFRA21-1 ve nöron-spesifik enolaz (NSE) kullanılmaktadır. Bu markırların hiçbirisi akciğer kanser riski yüksek (sigara kullanımı vs.) veya asemptomatik kişilerde

tarama amacıyla kullanılmamalıdır. Tümör histolojisine ulaşılamayan hastalarda, kemoterapi öncesi histoloji hakkında bir fikir verebilir. Operasyon sınırını aşan bir hastada, yüksek serum NSE seviyesi, küçük hücreli akciğer kanserini düşündürür. Küçük hücreli kanserlerde sistemik tedaviyi değerlendirmede sadece NSE'in takibi önerilmektedir (34-36).

Tablo 5'de uluslararası kanser örgütlerinin tümör markırlarıyla ilgili önerileri özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Duffy MJ. Clinical uses of tumor markers: a clinical review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 225-62.
2. Perkins GL, Slater ED, Sanders MD, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician*. 2003; 68: 1075-82.
3. Duffy MJ. Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful? *Clin Biochem* 2001; 34: 347-52.
4. Fisher B, Redmond C, Brown A, et al. Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *N Engl J Med* 1981; 305: 1-6.
5. Jarvinen TA, Peltö-Huikko M, Holli K, et al. Estrogen receptor beta is co-expressed with ER-alpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *Am J Pathol* 2000; 156: 29-35.
6. Cheung K, Graves CR, Robertson JF. Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 91-102.
7. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718-27.
8. Gion M, Mione R, Leon AE, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 630-7.
9. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 3-10.
10. Bonfrer JMG, Duffy MY, Radtke M, et al. Tumor markers in gynecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2807-10.
11. NIH Consensus Developmental Panel on Ovarian Cancer: NIH Consensus Conference. Ovarian cancer: screening treatment and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
12. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1720-5.
13. Semjonow A, Albrecht W, Bialk P, et al. Tumors markers in prostate cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2799-801.
14. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCharthy WF, et al. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996; 335: 304-10.
15. Catolona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multi-center clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1542-7.
16. Letran JL, Blase AB, Loberiza FR, et al. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate-specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 426-9.
17. Zhou Z, Ng PC, Very DL, et al. Technicon Immuno 1 PSA assay measures both free and alpha-1-antichymotrypsin complexed prostate-specific antigen on an equimolar basis. *J Clin Lab Anal* 1996; 10: 155-9.
18. Powell IJ. Prostate cancer in the African American: is this a different disease? *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 221-6.
19. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1996; 45: 630-7.
20. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 145-59.
21. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 624-30.
22. Anonymous. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer, Summary of an NIH consensus statement. *Lancet* 1981; 282: 373-5.
23. Filella X, Molina R, Pique JM, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 705-8.
24. Lechago J. Neuroendocrine cells of gut and their disorders. In: Goldman H, Appelman HD, Kaufman H, eds. *Gastrointestinal pathology*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1990; 181-219.
25. Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10: 58-65.

-
26. Mannelli M. Diagnostic problems in pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 739-57.
 27. Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 1986; 32: 840-4.
 28. Austin LA, Heath H. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1981; 304: 269-78.
 29. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242-53.
 30. Doherty AP, Bower M, Christmas TJ. The role of tumor markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. *Br J Urol* 1997; 79: 247-52.
 31. Lamerz R, Albrecht W, Bialk P, et al. Tumor markers in germ cell cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2795-8.
 32. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD, et al. Subclinical hepatocellular carcinoma: an analysis of 391 patients. *J Surg Oncol Suppl* 1993; 3: 55-8.
 33. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2003; 31: 330-5.
 34. Steiber P, Aronsson AC, Bialk P, et al. Tumor markers in Lung cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2817-9.
 35. Watine J. Prognostic evaluation of primary non-small-cell lung carcinoma patients using biological fluid variables. A systemic review. *Scand J Clin Invest* 2000; 60: 259-73.
 36. Ebert W, Hoppe m; Muley I, Drings P. Monitoring of therapy in inoperable lung cancer patients by measurement of CYFRA 21-1, TPA, CEA, and NSE. *Anticancer Res* 1997; 17: 2875-8.