

dr. Srdjan Novaković

Pregled pomembnejših tumorskih označevalcev v klinični onkologiji



Srdjan Novaković

Pregled
pomembnejših
tumorskih
označevalcev
v klinični
onkologiji















ONKOLO[KI
IN[TITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Ljubljana, 2000

Kazalo

Uvod	6
Določanje tumorskih označevalcev v serumu	9
Senzitivnost in specifičnost tumorskih označevalcev	10
Uporaba tumorskih označevalcev	15
Razdelitev tumorskih označevalcev	17
• Onkofetalni proteini	18
• Hormoni	20
• Encimi	22
• Tumor spremljajoči antigeni	24
• Posebni serumske proteini	28
• Skupina različnih tumorskih označevalcev	30
Vzorci	31
• Kontrola kvalitete določanja	32
• Biološki faktorji, ki lahko vplivajo na serumske koncentracije tumorskih označevalcev	33
• Kdaj določati tumorske označevalce	34
Zaključek	35
Tumorski označevalci, najpogosteje uporabljeni v klinični praksi	37
 CEA: Karcinoembrionalni antigen	39
 AFP: Alfa-feto protein	41
 β-HCG: Horiogonadotropin	43
 NSE: Nevronska specifična enolaza	45
 MCA: Mucinski karcinomski antigen	47
 CA 15-3: Karcinomski antigen 15-3	49
 CA 125: Karcinomski antigen 125	51
 CA 19-9: Karcinomski antigen 19-9	53
 PSA: Prostatični specifični antigen	55
 TPA: Tkivni polipeptidni antigen	57
 Tumorski označevalci za najbolj pogoste lokalizacije rakavih bolezni	59
 Tumorski označevalci, ki jih najbolj pogosto določamo v klinični praksi na OI	61
Viri in literatura	62

Predgovor

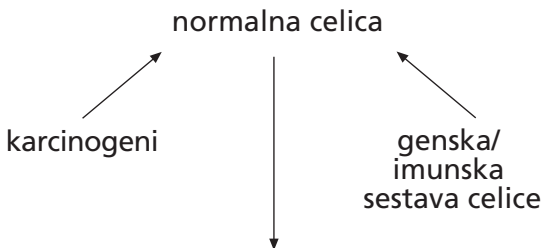
V knjigi predstavljam nekaj najbolj znanih tumorskih označevalcev, ki jih določamo v serumu bolnikov za potrebe klinične onkologije. V prvem delu seznanjam bralca z osnovnimi pojmi, kot so tumorski označevalci, specifičnost, senzitivnost, lažno pozitivni in lažno negativni rezultati, ter navajam globalno razdelitev in možnosti uporabe tumorskih označevalcev v onkologiji. V drugem delu knjige so v obliki tabel zbrane najbolj osnovne značilnosti posameznih označevalcev. Poudarjen je pomen spremljanja tumorskih označevalcev v serumu za sledenje rakave bolezni (zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in/ali širjenje metastaz) in ugotavljanje uspešnosti zdravljenja. Poskusil sem odgovoriti na vprašanja, katere označevalce določamo pri posameznih vrstah rakavih bolezni, kaj vse lahko vpliva na serumske koncentracije tumorskih označevalcev, ter kako pogosto določamo tumorske označevalce v serumu bolnikov. Predlagani časovni načrt določanja tumorskih označevalcev je samo okvir in temelji na mojih osebnih izkušnjah in na meni dostopni literaturi.

Na koncu tega predgovora naj še enkrat na tejem tista dejstva, ki so za pravilno vrednotenje rezultatov serumskih doloitev tumorskih označevalcev najbolj pomembna: vsak bolnik (oz. njegove začetne serumske koncentracije) je sam sebi kontrola, zato je najbolj značilen parameter gibanje (spreminjanje) koncentracij tumorskih označevalcev (tudi takrat, ko so vrednosti nič od umetno postavljene zgornje meje). Načrt določanja tumorskih označevalcev prilagajamo vsakemu bolniku posebej glede na vrsto rakave bolezni, njene značilnosti, način zdravljenja, ter njegovo psihofizično stanje. Lahko kombiniramo dva ali več komplementarnih tumorskih označevalcev in na ta način zmanjšamo možnost, da bi kakšnega bolnika "spregledali" (lažno negativni rezultati). Pri bolnikih, kjer specifično onkološko zdravljenje ni več mogoče in se zato odločimo samo za simptomatsko zdravljenje, tudi spremljanje vrednosti tumorskih označevalcev ni več smiselno.

Uvod

Organi in tkiva v organizmu se obnavljajo z nadome{~anjem odmrlih celic z nediferenciranimi mati~nimi celicami, ki so sposobne proliferacije in nadaljnje diferenciacije.

Neoplastična preobrazba celice in metastaziranje



inicijacija
(npr. karcinogene snovi iz tobaka, aflatoksini)
DNA mutacije - ireverzibilne spremembe celičnega genoma
celica še ni neoplastična, je pa dovzetna za promocijske dejavnike
nastanek preneoplastičnih lezij - prekanceroze



promocija
(npr. reproduktivni hormoni)
klonalna ekspanzija - proliferacija spremenjenih celic
dodatne spremembe v diferenciaciji celic



neoplastična celica



angiogeneza



širitev v lokalna tkiva, kri in limfni sistem



cirkulacija tumorskih celic in vdor v druge organe



nastanek novih kolonij



razvoj tolerance imunskega sistema za neoplastične celice in rezistence za zdravila

Med procesom diferenciacije celice izgubijo sposobnost hitre delitve in migracije, ter razvijejo za organe in tkiva značilno morfologijo in funkcionalnost. Večina malignih bolezni verjetno nastane tako, da celice spremenijo svojo normalno razvojno pot in se spremenijo (transformirajo) v rakave pod vplivom bioloških, kemijskih ali fizikalnih agensov. Proces preobrazbe celic se imenuje karcinogeneza, agensi, ki ga sprožajo, pa karcinogeni agensi.

Tarča delovanja karcinogenih agensov je predvsem celična DNA. [e posebej so pomembne mutacije tistih genov, ki nadzorujejo rast in delitev celic (t.i. zgodnji geni oz. protoonkogeni - npr. *ras*, tumorski supresorski geni - npr. p53). Kot rezultat maligne spremembe opazimo spremembe v morfologiji, fiziologiji in rasti (obnašanju) celice. Razlike med normalnimi in maligno spremenjenimi celicami uporabljamo za dokazovanje malignega procesa oz. malignih celic. Snovi, ki jih pri tem spremljamo, imenujemo tumorski označevalci. Glede na to, da se tumorske celice od normalnih razlikujejo na različnih nivojih (prej omenjeno), se tudi tumorski označevalci med seboj razlikujejo in predstavljajo razmeroma širok pojem, ki zajema poleg različnih snovi tudi procese v celicah. Tako nam kot tumorski označevalci na primer lahko služijo podatki o prisotnosti produktov onkogenov v celicah, o prisotnosti ali odsotnosti produktov tumorskih supresorskih genov, ali podatki o DNA ploidnosti celic in deleža celic v S fazi celične ciklusa (stopnja proliferacije).

Tumorski označevalci

- membranski antigeni
- hormoni
- encimi
- poliamini
- nukleozidi
- produkti onkogenov
- produkti tumorskih supresorskih genov
- podatki o DNA ploidnosti celic

Na osnovi napisanega je jasno, da imajo različna področja različne tumorske označevalce: klinična onkologija ima "svoje" tumorske označevalce, molekularna biologija "svoje", imunohistokemija "svoje", fiziologija "svoje" in tako naprej.

Tumorski označevalci v telesnih tekočinah

Snovi, ki se tvorijo samo v tumorskih celicah ali pod vplivom tumorskih celic in jih lahko dokažemo v telesnih tekočinah, imenujemo tumorski označevalci.

Ustaljena definicija tumorskih označevalcev v klinični onkologiji zajema predvsem snovi, ki so produkt malignih celic ali snovi, ki so nastale v drugih celicah pod vplivom delovanja malignih celic in jih lahko določimo v telesnih tekočinah. Tumorski označevalci so lahko bodisi novosintetizirane snovi (neznačilne za celice v zdravem organizmu) ali snovi, ki so v normalnem organizmu prisotne v veliko nižjih koncentracijah.

Določanje tumorskih označevalcev nam lahko pomaga pri diagnozi in prognozi bolezni, pri določanju stadija bolezni in načina zdravljenja, ter pri zgodnjem odkrivanju ponovitve in razširitve (metastaziranja) bolezni.

Nekatere značilnosti benignih in malignih tumorjev

Benigni tumorji

- visoka stopnja celične diferenciacije
- tumorske celice so podobne celicam v normalnem tkivu
- tumorska kapsula iz vezivnega tkiva
- ni metastaz

Maligni tumorji

- pretežno slabo diferencirane celice
- celice so histološko manj podobne normalnim celicam
- povečana količina DNA - poliploidija
- invazivna rast v plasteh (brez kontaktne inhibicije)
- odlusčenje posameznih celic in rast v drugih organih - metastaziranje
- brez čvrste tumorske kapsule

Določanje tumorskih označevalcev v serumu

Tumorski označevalci se v telesnih tekočinah nahajajo v nizkih koncentracijah in za njihovo dokazovanje (določanje) potrebujemo visoko senzitivno (obutljivo) tehnologijo. Tehnike, ki jih danes uporabljamo, bolj ali manj temeljijo na podobnem principu - to je določanje kompleksov antigena in protiteles. Najbolj razširjene tehnike so radioimunska metoda, encimskoimunska in luminometrično-imunska metoda. Med seboj se razlikujejo po spojnini, ki je vezana na detekcijska protitelesa in po načinu detekcije nastalih kompleksov. Vse navedene metode so prilagojene za dokazovanje izredno nizkih koncentracij antigena, tako da ni velikih razlik v njihovi senzitivnosti (obutljivosti) za dokazovanje tumorskih označevalcev. Specifičnost metod je v veliki meri odvisna od kvalitete protiteles, ter od specifičnosti protiteles za posamezen antigen oziroma tumorski označevalec.

Določanje tumorskih označevalcev v telesnih tekočinah

- radioimunska metoda
- encimskoimunska metoda
- luminometrično-imunska metoda

Vse do danes še ne poznamo antigenske strukture, ki bi bila prisotna samo v malignih tumorskih celicah, kar pomeni, da protitelesa proti posameznim tumorskim označevalcem lahko navzkrižno reagirajo tudi z drugimi antigenskimi strukturami. Zaradi tega ne moremo govoriti o 100-odstotnem specifičnem označevalcu ali metodi za spremljanje prisotnosti malignih tumorskih celic. Pri vrednotenju rezultatov moramo vedno imeti v mislih, da ni samo maligna bolezen vzrok za povišane vrednosti tumorskih označevalcev, ampak da je več dejavnikov, ki vplivajo na njihovo koncentracijo.

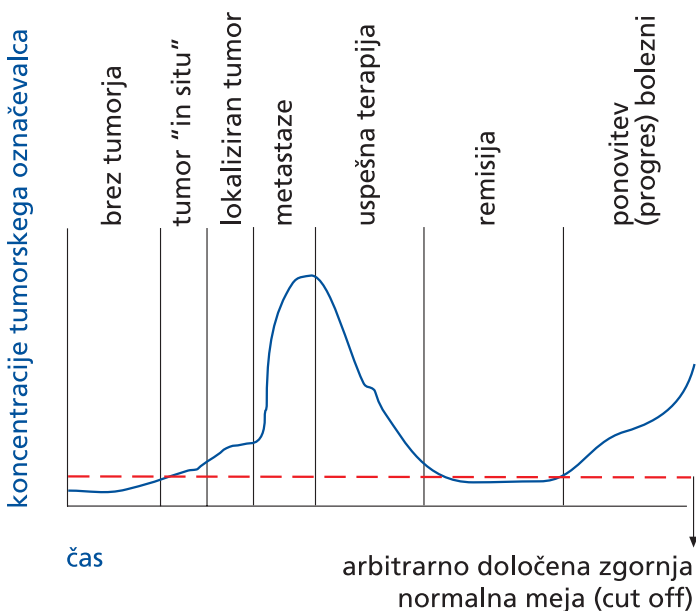
Senzitivnost in specifičnost tumorskih označevalcev

Razvoj molekularne genetike in biotehnologije omogoča izolacijo izredno redkih in majhnih antigenskih struktur. Zahvaljujemo se temu, da danes lahko: (i) selektivno izberemo strukture, ki se pojavljajo večinoma v malignem tumorskem tkivu in so le redko prisotne v nemalignih tkivih, ter (ii) pridobiti zadostne količine redkih antigenskih struktur za imunizacijo in tvorbo protiteles. Čim bolj redka in manjša je namreč antigenska struktura, tem bolj specifična so protitelesa, kar je predpogoj za to, da čim bolj zmanjšamo verjetnost neželjenih navzkrižnih vezav s podobnimi antigenskimi strukturami. Kljub temu (če danes ne poznamo antigenske strukture, ki bi služila kot idealen tumorski označevalec in bi bila prisotna samo v tumorskem tkivu. Idealni tumorski označevalec naj bi bil prisoten samo v tumorskih celicah, naj bi bil značilen za organ in vrsto tumorja, določljiv v serumu vseh bolnikov z istim tipom tumorja, določljiv v serumu na začetku razvoja tumorja, njegove serumske koncentracije pa naj bi odražale dinamiko rasti tumorske mase. Poleg tega naj bi bile serumske koncentracije uporabne kot napovedni dejavnik poteka bolezni pri bolnikih z določenim tipom tumorja.

Lastnosti idealnega tumorskega označevalca

- označevalca naj bi tvorila samo maligna tumorska tkiva
- vsak označevalec naj bi bil značilen za določen organ in tumor
- označevalec naj bi bil dokazljiv pri vseh bolnikih z istovrstnim malignim tumorjem
- označevalec naj bi se tvoril v zadostnih količinah, ki bi jih lahko zaznali že na začetni stopnji razvoja malignega tumorja
- serumske koncentracije označevalca naj bi spremljale velikost tumorske mase

Idealno spreminjanje serumskih koncentracij tumorskega označevalca pri bolniku z določeno vrsto maligne bolezni glede na potek bolezni.



Prisotnost takšnega označevalca v telesnih tekočinah bolnika bi bila vedno povezana z določeno maligno boleznijo in bi odražala njeno razširjenost. Ker so tumorski označevalci, ki jih danes uporabljamo, pogosto v telesnih tekočinah zdravih ljudi ali bolnikov z nemaligimi boleznimi, določamo (opisujemo) uporabno vrednost tumorskega označevalca oz. metode za vrsto rakave bolezni s pojmom senzitivnosti in specifičnosti.

Pomanjklivosti doslej znanih tumorskih označevalcev

- nezadostna specifičnost za vrsto rakave bolezni
- tvorba označevalcev v visokih koncentracijah pri nemaligih procesih: različna vnetja, benigne tumorske bolezni, nemaligne bolezni jeter in trebušne slinavke
- tvorba pri različnih fizioloških stanjih: nosečnost, menstruacija, laktacija
- tvorba v povsem zdravih tkivih

Senzitivnost označevalca pove, pri kolikšnem deležu bolnikov z določeno vrsto tumorjem je serumski (urinski, plazemski, likvorski) nivo označevalca povišan (Tabela 1). Šim več je bolnikov z istovrstnim tumorjem, pri katerih je nivo povišan, tem bolj senzitiven je označevalec in pričakujemo minimalno število lažno negativnih doloitev.

Tabela 1.

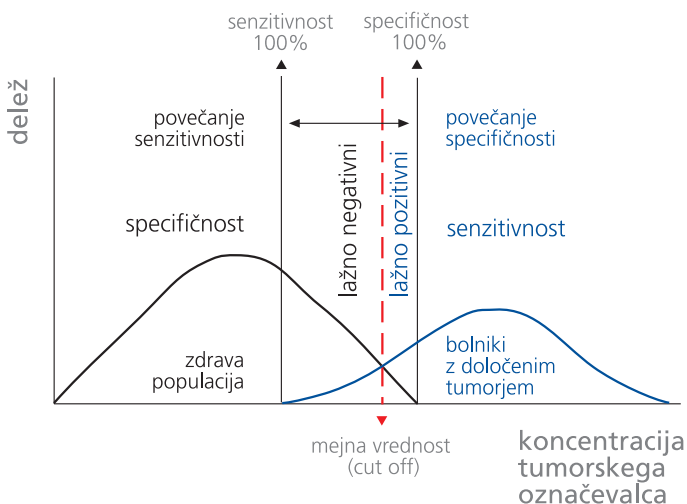
Prikaz izračunavanja senzitivnosti in specifičnosti.

	označevalec povišan	označevalec normalen
število bolnikov z določeno vrsto maligne bolezni	A	B
število ljudi brez določene vrste maligne bolezni	C	D

Senzitivnost= $A/A+B$; Specifičnost= $D/C+D$.

Specifičnost predstavlja delež preiskovancev, ki nimajo določene maligne bolezni in imajo normalen nivo označevalca (Tabela 1). To pomeni, da je označevalec tem bolj specifičen, šim manjkrat je prisoten pri ljudeh brez določene vrste tumorja, oz. šim manj je lažno pozitivnih doloitev.

Senzitivnost in specifičnost določamo pri izbrani mejni vrednosti. S spreminjanjem mejne vrednosti lahko povečujemo senzitivnost in zmanjšujemo specifičnost in obratno.



Idealen tumorski označevalca naj bi bil potemtakem 100-odstotno senzitivna in specifična za vrsto maligne bolezni in njegova referenčna vrednost naj bi bila 0. Referenčna vrednost pa je tista arbitrarno določena koncentracija označevalca, nad katero govorimo o povišanih vrednostih. Glede na to, da kot tumorske označevalce za zdaj uporabljamo snovi, ki so prisotne tudi v drugih celicah, je referenčna vrednost vedno večja od 0 in je postavljena tako, da dosežemo kompromis med specifičnostjo in senzitivnostjo označevalca. Večanje specifičnosti za določen označevalca pomeni istočasno zmanjšanje njegove senzitivnosti in obratno. Z drugimi besedami, referenčno vrednost moramo postaviti tako, da imamo čim manj lažno negativnih in čim manj lažno pozitivnih rezultatov.

V primeru, da je pri isti vrsti maligne bolezni mogoče določiti več označevalcev, lahko s kombinacijo teh povečamo senzitivnost detekcije, vendar je pri tem treba upoštevati zmanjšano specifičnost. Če označevalce pravilno izberemo, se specifičnost detekcije lahko le minimalno zmanjša, medtem ko bistveno povečamo senzitivnost. Pogoj za dobro kombinacijo različnih označevalcev je predvsem njihova visoka specifičnost in komplementarnost (dopolnjevanje) za isto vrsto tumorja. Kot primer dobre kombinacije označevalcev lahko vzamemo β HCG (humani horiogonadotropin) in AFP (α -feto protein) za neseminomske germinalne tumorje. Vsak od navedenih

oznaevalcev je več kot 90-odstotno specifičen in okrog 60-odstotno senzitivnen za to vrsto tumorjev. Zaradi njune komplementarnosti (kar pomeni, da sta povečana pri različnih bolnikih) je senzitivnost kombinacije teh dveh oznaevalcev približno 95-odstotna. S kombinacijo obeh oznaevalcev torej lahko sledimo 95 odstotkom bolnikov z neseminomskim germinalnim tumorjem, namesto le 60 odstotkom v primeru, če bi se odločili samo za en oznaevalec.

Do sedaj smo govorili o specifičnosti in senzitivnosti oznaevalcev za posamezno vrsto raka. Lahko pa tumorske oznaevalce uporabljamo za dokazovanje (potrditev) prisotnosti malignega procesa na splošno. To pomeni, da nas ne zanima, za kakšno vrsto raka gre, ampak nas zanima le potrditev, da pri bolniku obstaja maligna bolezen. V takšnih primerih nas predvsem zanima senzitivnost detekcije, manj pa specifičnost. Zato se takrat odločimo za kombinacijo več oznaevalcev s čim manj lažnimi negativnimi določitvami oz. čim višjo senzitivnostjo.

Uporaba tumorskih označevalcev

Teoretično so možnosti za uporabo tumorskih označevalcev v onkologiji številne, vendar je uporaba odvisna od senzitivnosti in specifičnosti označevalca, ter od zanesljivosti drugih metod, ki so na voljo za doseg istega cilja (Tabela 2).

Tabela 2.

Uporaba tumorskih označevalcev v onkologiji.

1. Za spremljanje bolezni

a) Določanje v telesnih tekočinah

- spremljanje odgovora na zdravljenje
- zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni
- spremljanje razširjenosti bolezni
- razlikovanje med malignimi in benignimi boleznimi
- presejalna metoda pri nekaterih vrstah raka

b) Imunoscintigrafija in limfoscintigrafija

c) Imunohistokemija

- za diagnozo
- za napoved prognoze bolezni
- za napoved odzivanja na zdravljenje

2. Za zdravljenje

a) Direktna citotoksičnost specifičnih monoklonskih protiteles (MoAb)

- vezava komplementa na specifična MoAb
- vezava citotoksičnih celic na specifične označevalce - receptorje

b) Vezava zdravil na specifična MoAb

c) Vezava toksinov na specifična MoAb

d) Vezava radioaktivnih izotopov na specifična MoAb

e) Inhibicija receptorjev za rastne faktorje

Kot sem napovedal, je namen pri~ujo~e knjige podrobnejša predstavitev serumskih tumorskih ozna~evalcev in mo`nosti njihove uporabe v praksi. Ve~ino ozna~evalcev v serumu dolo~amo v diagnosti~ne namene in za spremljanje dinamike maligne bolezni, spremljanje odgovora na zdravljenje, ter zgodnje odkrivanje ponovitve in razširitve bolezni. Do sedaj znane ozna~evalce, zaradi `e našteti pomanjkljivosti le redko uporabljamo kot presejalno metodo za odkrivanje (primarnih) malignih bolezni. Poleg tega vseh ozna~evalcev ne uporabljamo z istim namenom; nekateri so namre~ bolj primerni za spremljanje dinamike bolezni, medtem ko so drugi bolj pripravljeni za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni. Za la`jo razlago rezultatov moramo napraviti ve~ dolo~itev tumorskih ozna~evalcev v razli~nih stadijih bolezni, ter spremljati gibanje njihovih koncentracij. Pri tem moramo upoštevat biološko razpolovno dobo, ki predstavlja ~as, v katerem prvotna koncentracija pade na polovico (seveda brez nadaljnje tvorbe). To v praksi pomeni, da pri bolniku z visokimi izhodi~nimi koncentracijami ozna~evalcev ne smemo priakovati, da se bodo le-te zmanjšale takoj po uspešnem zdravljenju, ampak moramo upoštevat biološki razpolovni ~as za dolo~en ozna~evalec in šele potem oceniti uspeh zdravljenja. Biološki razpolovni ~as tumorskih ozna~evalcev je razli~en in se giblje od nekaj ur do nekaj tednov.

Poleg navedenega nam lahko tumorski ozna~evalci slu`ijo kot napovedni dejavniki. Spremljanje maligne bolezni pred, med in po zdravljenju, ter skrbna obdelava podatkov nam lahko veliko povesta o naravi maligne bolezni in s tem o prognozi bolnika. Na splošno velja, da so izredno visoke koncentracije tumorskih ozna~evalcev slab prognosti~ni pokazatelj.

Razdelitev tumorskih označevalcev

Tumorske označevalce lahko razdelimo na več načinov: po kemijski strukturi, po mestu nastanka, po vrstah tumorskih bolezni, pri katerih naj bi jih določali in tako naprej. Najbolj pogosto uporabljena razdelitev poskuša strniti njihove biokemijske lastnosti, mesto nastanka, ter funkcionalnost. Po tej razdelitvi ločimo naslednje tumorske označevalce: onkofetalni proteini, hormoni in/ali karcinoplacentarni antigeni, encimi, tumor spremljajoči antigeni, posebni serumski proteini in skupina mešanih označevalcev.

Razvrstitev tumorskih označevalcev glede na njihove biokemijske lastnosti ali mesto nastanka

- onkofetalni proteini
- hormoni in/ali karcinoplacentarni antigeni
- encimi
- tumor spremljajoči antigeni
- posebni serumski proteini
- skupina mešanih tumorskih označevalcev

Onkofetalni proteini

Onkofetalni proteini so antigeni, ki normalno nastajajo med embrionalnim razvojem. Pri odraslih je njihova tvorba omejena ali ustavljena. Povečane koncentracije teh antigenov pri odraslih so posledica ponovne aktivacije nekaterih genov, ki nadzorujejo rast celic in so neposredno v povezavi z malignim procesom.

Onkofetalni proteini

- nastajajo v embrionalnem tkivu ploda med njegovim razvojem
- v tkivu odraslih ljudi antigeni ne nastajajo ali pa se tvorijo v majhnih količinah
- tipična predstavnik sta CEA in AFP

Karcinoembrionalni antigen (CEA) je značilen predstavnik te skupine in eden od najdlje znanih tumorskih označevalcev. To je glikoprotein z molekulsko maso okrog 180 kD, ki so ga prvič izolirali iz ekstrakta tkiva črevesnega adenokarcinoma. Med embrionalnim razvojem nastaja v epiteljskih celicah gastrointestinalnega trakta, jeter in trebušne slinavke. Takoj po odkritju so menili, da gre za idealen tumorski označevalec za rak črevesa in danke, vendar se je hitro izkazalo, da je CEA prisoten tudi v nekaterih normalnih tkivih odraslih (črevesni sluznici, rebri, mreni), bolezensko spremenjenih tkivih nemalignega izvora in v tkivih drugih malignih tumorjev.

Tako lahko povečane serumske koncentracije CEA, razen pri bolnikih z rakom črevesa in danke, zasledimo pri: hudih kadilcih, pri bolnikih z bronhitisom, gastritisom, duodenalnim ulkusom, jetrnimi okvarami, pankreatitisom, polipi črevesa in danke in tako naprej. Med bolniki z drugimi malignimi boleznimi in povišanimi serumskimi koncentracijami CEA bi našli bolnike z rakom trebušne slinavke, pljuč, dojke, želodca, črevesnice, jeter, mehurja, jajčnikov in endometrija.

CEA je kljub pomankljivostim pomemben označevalec za spremljanje bolnikov z rakom črevesa in danke, saj ima 65 odstotkov vseh bolnikov s to boleznijo (vključno tudi tiste z lokalizirano boleznijo in stadijem I) in celo 100 odstotkov bolnikov z metastatsko razširjeno boleznijo povišane serumske koncentracije tega označevalca. Poleg tega je to označevalec, ki ga lahko uporabljamo za spremljanje različnih vrst malignih bolezni s posebnim poudarkom na raku dojke, jajčnikov, trebušne slinavke, pljuč in jeter. V rangu od 4 - 10 ng/ml najdemo tako bolnike

z malignimi kot tudi z benignimi boleznimi in celo nekatere te`ke kadicke, medtem ko so serumske koncentracije CEA nad 10 ng/ml bolj pokazatelj malignega procesa.

Alfa-feto protein (AFP) poznamo enako dolgo kot CEA. Odkrili so ga leta 1963 v serumu mi{k s hepatocelularnim karcinomom. To je glikoprotein z molekulsko maso okrog 70 kD, ki med embrionalnim razvojem nastaja v rumenjaki vrenki, celicah epitelija gastrointestinalnega trakta in jeter. Med nose~nostjo AFP prehaja v amnijsko teko~ino preko plodove krvi in preko placente v materino kri. Pri nose~nicah so torej serumske koncentracije AFP predvsem odvisne od trajanja nose~nosti. Povi{ane serumske koncentracije AFP med nose~nostjo pa so lahko tudi indikatorji za razli~ne anomalije ploda (npr. mo~no pove~ane koncentracije so lahko znak za prisotnost ve~jega {tevila plodov ali za malformacije ploda, kot npr. spina bifida, anencefalija in atrezija po`iralnika ...).

Pri odraslih zdravih osebah je AFP prisoten v krvi v izredno majhnih koli~inah. Normalne vrednosti AFP v serumu se vzpostavijo pribli`no 9 mesecev po rojstvu. Povi{ane serumske koncentracije AFP (nad 10 ng/ml) pri odraslih zasledimo ob akutnem virusnem hepatitisu, jetrni cirozi, obstruktivnemu ikterusu in pri nekaterih malignih boleznih, kot so rak trebu{ne slinavke, plju~ in `elodca. Poseben pomen ima za spremljanje bolnikov s hepatocelularnim karcinomom (95 do 100-odstotna specifi~nost in senzitivnost), kjer so koncentracije nad 1200 ng/ml tako reko~ potrditev primarnega jetrnega (hepatocelularnega) karcinoma, ter bolnikov z neseminomskimi germinalnimi tumorji (60-odstotna specifi~nost).

Hormoni

Maligne tvorbe lahko spro`ijo spremembe v sintezi in izlo~anju razli~nih hormonov. Kvantitativne kot tudi kvalitativne spremembe v sintezi in izlo~anju nekaterih hormonov so torej lahko pokazatelji prisotnosti malignega procesa in jih spremljamo kot tumorske ozna~evalce. O kvantitativnih spremembah govorimo takrat, ko se tumorji razvijejo v tkivu endokrinih `lez in se zaradi maligne spremembe celic produkcija hormona povi{a ali zni`a. V to skupino uvr~amo hormone malignih endokrinih tumorjev, kot so *parathormon*, *insulin*, *prolaktin*, *kateholamini* in drugi. Kvalitativne spremembe nastanejo takrat, ko maligno spremenjene celice nekaterih organov (plju~a, dojka, `elodec, centralno `iv~evje, jaj~niki) za~nejo tvoriti hormone - to je t.i. ektopi~na tvorba hormonov (npr. *kalcitonin* in *parathormon* pri raku dojke, *lipotropin* pri karcinoidnih tumorjih, *kalcitonin*, *insulin*, *parathormon* pri malignomih timusa).

Nekateri hormoni in /ali karcinoplacentarni antigeni

• Aldosteron	tumorji nadledvi~ne `leze
• Kortizol	tumorji nadledvi~ne `leze
• Prolaktin	epidermoidni karcinomi in adenokarcinomi
• Insulin	karcinom endokrinih celic pankreasa (Langerhansovih celic)
• Parathormon	paratiroidni adenomi in karcinomi
• Kalcitonin	medularni karcinomi `čitnice
• Horiogonadotropin	horiokarcinomi, neseminomski testikularni tumorji

Od vseh hormonov pa se je kot tumorski označevalec najbolj uveljavil *horiogonadotropin (BHCG)*. To je protein z molekularno maso okrog 45 kD in ga uvrščamo tudi v posebno skupino karcinoplacentarnih antigenov, to je proteinov, ki nastajajo v placenti med nosečnostjo (večina testov za zgodnje odkrivanje nosečnosti temelji na določanju tega hormona) in so pri odraslih prisotni le izjemoma. Povečane serumske koncentracije BHCG lahko zasledimo skoraj pri vseh bolnicah z germinalnimi tumorji s trofoblastno komponento (horiokarcinomi), molo hidatidozo in pri večini bolnikov z germinalnimi tumorji. BHCG ima zelo kratek razpolovni čas v serumu (36 - 48 ur) in je zato uporaben za spremljanje odzivanja na zdravljenje, ter za prognozo. V kombinaciji z AFP je BHCG odlična označevalec za spremljanje germinalnih tumorjev. Po drugi strani pa okoli 10 odstotkov germinalnih tumorjev ne izloča tumorskih označevalcev, zato jih pri teh bolnikih ne moremo uporabiti za diagnostiko in spremljanje bolezni. Rahlo povišane vrednosti tega označevalca lahko zasledimo tudi pri bolnikih z rakom dojke, želodca, pljuč, jeter ali širokega revesa, za spremljanje teh bolnikov v klinični praksi pa niso pomembne.

Encimi

Kot tumorski označevalci nam lahko služijo tudi nekateri encimi, katerih povečana tvorba je rezultat malignega procesa v organizmu.

Prostatična kislina fosfataza je encim, ki nastaja v normalnem tkivu prostate. Encim je sestavljen iz dveh identičnih podenot in ima molekulsko maso 100 kD. Povišane serumske koncentracije (nad 3 ng/ml) zasledimo pri bolnikih z rakom na prostati in to običajno pomeni napredovano fazo bolezni, ko tumor preraste kapsulo prostate. Zato je določanje prostatične kisline fosfataze primerno za razlikovanje benignih (hipertrofije) od malignih procesov. Potrebno je poudariti, da so serumske koncentracije lahko tudi do 5-krat višje od normale, če kri odvzamemo prej kot v 48 urah po kakršnemkoli fizikalnem pregledu prostate. Da se izognemo lažno pozitivnim določitvam je torej potrebno kri za ta tumorski označevalec odvzeti pred pregledom ali več kot 48 ur po rektalnem pregledu.

Encimi

1. Prostatična kislina fosfataza

- tvori se v normalnem tkivu prostate
- povišane vrednosti nakazujejo možnost malignega procesa na prostati

2. Alkalna fosfataza

- tvori se v jetrih, kosteh in placenti
- povišane vrednosti nakazujejo možnost metastaz ali primarnih malignih tumorjev v jetrih ali kosteh

3. Nevronska specifična enolaza

- encim, ki ga izločajo nevroni ali celice z neuroendokrino diferenciacijo
- povišane vrednosti zasledimo pri nevroblastomu in drobnoceličnem karcinomu pljuč

Alkalna fosfataza obstaja kot vrsta izoenzimov, ki nastajajo npr. v jetrih, kosteh ali v placenti. Povižanje serumskih koncentracij pri bolnikih z maligno boleznijo ponavadi pomeni metastatsko razširitev bolezni v jetra in/ali kosti ali/ in prisotnost primarnih kostnih malignih tumorjev (osteosarkom).

Nevronska specifična enolaza (NSE) je citoplazemski glikolitični encim, ki so ga primarno dokazali v celicah neuroektodermalnega izvora in v nevronih. Pozneje so ugotovili, da je prisoten tudi v tumorskem tkivu tumorjev z neuroektodermalno ali neuroendokrino diferenciacijo. NSE je sestavljen iz dveh podenot, imenovanih α in γ . Izooblika γ/γ nastaja v nevronih in neuroendokrinih celicah. Povečana tvorba encima (nad 15 ng/ml) je lahko povezana z razvojem neuroblastoma, drobnoceličnega raka pljuč ali medularnega raka ščitnice. NSE je torej označevalec, čigar serumske koncentracije so pogosto povečane pri bolnikih s tumorji z neuroendokrino diferenciacijo.

Od ostalih (nespecifičnih) označevalcev v tej skupini bi omenil še *laktat dehidrogenazo (LDH)*, ki je pogosto povišana v serumu bolnikov z limfomi in germinalnimi tumorji (seminomi), *gama glutamil transpeptidazo (GGT)*, ki naj bi kazala na holestazo (pogosto zvižan zaradi prisotnosti metastaz) in *timidin kinazo (TK)*, ki naj bi pomagala pri presoji o razširjenosti bolezni pri bolnikih z levkemijo, limfomom, možganskimi tumorji, drobnoceličnim rakom pljuč ali rakom dojke.

Tumor spremljajoči antigeni

To je heterogena skupina označevalcev, ki zajema različne membranske strukture tumorskih celic. Sodobna tehnologija izkorišča možnost tvorbe specifičnih monoklonskih protiteles proti določeni antigenski strukturi, ki je najbolj značilna za določene tumorske celice. Zato so označevalci v tej skupini bolj specifični za določeno vrsto malignega tumorja kot ostali in pogosto njihove serumske koncentracije bolj natančno odražajo rast ali zmanjševanje tumorske mase. Ker pa dandanes še vedno ne poznamo antigenske strukture, ki bi bila strogo specifična samo za rakave celice, so tudi ti označevalci pogosto prisotni v zdravem tkivu, kot tudi pri nemalighnih boleznih. Pri bolnikih z rakom pa so serumske koncentracije teh označevalcev statistično značilno višje, kot pri zdravih odraslih in bolnikih z nemalighnimi boleznimi.

Tumor spremljajoči antigeni

- CA 15-3: karcinomski antigen 15-3
- MCA: mucnski karcinomski antigen
- CA125: karcinomski antigen 125
- CA19-9: karcinomski antigen 19-9
- PSA: prostatični specifični antigen

Karcinomski antigen 15-3 (CA 15-3) je ogljikohidratni antigen z molekulsko maso okrog 300 - 450 kD. Ta antigen določamo z dvema različnima monoklonskima protitelesoma, ki sta sposobni vezave na različna mesta antigena. CA 15-3 nastaja v sekretornem epiteliju (dojk, pljuč, gastrointestinalnih organov, maternice ...) in je pogosto v izločilih zdravih odraslih ljudi. Povečane serumske koncentracije tega označevalca (nad 30 U/ml) zasledimo predvsem pri bolnicah z rakom dojke, vendar je nivo označevalca lahko povišan tudi pri drugih malignih boleznih, kot je rak pljuč, prostate, jajčnikov, materničnega vratu in pri malignih tumorjih gastrointestinalnega trakta. Torej CA 15-3 ni specifičen označevalec ne za organ ne za vrsto tumorja. Kljub temu je CA 15-3 pri tistih bolnicah z rakom dojke, pri katerih se tvori, dober pokazatelj uspešnosti zdravljenja in poteka bolezni. Na nivo CA 15-3 v serumu lahko vpliva tudi prisotnost nekaterih netumorskih bolezni dojke in seveda prisotnost benignih tumorjev dojke, vendar v takih primerih serumska koncentracija le redko preseže 40 U/ml. Povižane vrednosti zasledimo tudi pri približno 8 odstotkih nosečnic med 38. in 40. tednom nosečnosti.

Hkratno določanje CA 15-3 in CEA pri bolnicah z rakom dojke poveča senzitivnost (zmanjša število lažno negativnih doložitev) in ohranja solidno specifičnost (malo število lažno pozitivnih doložitev).

Mucinski karcinomski antigen (MCA) je označevalec, značilen za rak dojke. Specifičnost MCA za rak dojke z mucinsko komponento je več kot 80 odstotkov in senzitivnost okrog 70 odstotkov. Pri odraslih MCA nastaja v normalnem epiteliju dojke, ledvic, endometrija, uretre in prostate. Povišane serumske koncentracije MCA lahko zasledimo tudi pri bolnikih z drugimi malignimi tumorji epiteljskega izvora. MCA je dober označevalec za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni pri bolnicah z rakom dojke, kot tudi za spremljanje dinamike bolezni in odgovora na zdravljenje. Zanimivo je, da so serumske koncentracije tega označevalca povišane pri 57,2 odstotkih nosečnic, v tretjem trimeseju pa lahko celo v 100 odstotkih primerov. Zaradi nekomplementarnosti (pojavljata se pri bolnikih z istovrstnim tumorjem) določanje MCA v kombinaciji s CA 15-3 ne izboljša senzitivnosti in specifičnosti metode.

Ovarijski cistadenokarcinomski antigen (OCA) so sprva opisovali kot specifičen označevalec za rak jajčnikov. Povišane serumske koncentracije lahko zasledimo tudi pri manjšem odstotku bolnic z rakom materničnega vratu, dojke ali pri bolnikih z rakom širokega revesa.

Karcinomski antigen 125 (CA 125) je značilen označevalec za rak jajčnikov. To je glikoprotein z molekularno maso okrog 200 kD, ki nastaja pri več kot 80 odstotkih bolnic z nemucinoznim rakom jajčnikov. Med embrionalnim razvojem CA 125 nastaja v celotnem epiteliju, Müllerjevih vodih, epitelnih celicah plevre, perikarda in peritoneja. Pri odraslih je CA 125 prisoten v sluznici materničnega vratu in pljušnem parenhimu, zanimivo pa je, da ne nastaja v zdravem tkivu jajčnikov. Povišane serumske koncentracije CA 125 (nad 35 U/ml) najdemo, razen pri bolnicah z rakom jajčnikov, še pri bolnicah z benignimi in malignimi ginekološkimi boleznimi (endometrioza, ciste na jajčnikih, rak endometrija, rak materničnega vratu), kot tudi pri nekaterih bolnikih z neginekološkimi malignimi boleznimi, kot so rak pljuč, rak prostate in maligni mezoteliom peritoneja. Od vseh tipov raka jajčnikov je CA 125 najbolj zanesljiv in uporaben za spremljanje bolnic z epiteljskim in nediferenciranim rakom jajčnikov.

Karcinomski antigen 19-9 (CA19-9) je glikolipid in je pravzaprav spremenjen Lewis-ov hapten iz sistema krvnih skupin. CA 19-9 je pogosto povečan v serumu bolnikov z gastrointestinalnimi tumorji. Monoklonska protitelesa

proti tej mucinski antigeni determinanti reagirajo navzkrižno z različnimi mucinskimi molekulami, vendar samo pri osebah, ki imajo aktiven Lewis (Le^a) gen. Pri osebah, pri katerih je ta gen neaktiven in so $Le^{(a-b)}$, se ta antigenska determinanta sploh ne tvori in označevalec ni uporaben za spremljanje bolezni. Označevalec je sicer nekoliko bolj specifičen za rak trebušne slinavke in jeter, pogosto pa so serumske koncentracije CA 19-9 povižane pri bolnikih z rakom (irokega revesa, danke, elodca in jajnikov). V razmeroma visokih koncentracijah ga je mogoče dokazati pri zdravih odraslih ljudeh v semenski tekočini, elodni tekočini, amnijski tekočini, ter izločkih trebušne slinavke in dvanajstnika. Zaradi tega ga je smiselno določati v serumu ali plazmi, kjer so koncentracije povižane le v primeru bolezenskih sprememb.

Prostatični specifični antigen (PSA) je 30 - 40 kD velik protein (serinska proteaza), ki so ga prvič izolirali iz ekstrakta tkiva prostate in semenske tekočine. Po tvorbi v tkivu prostate se izloča v semensko tekočino, kjer doseže izredno visoke koncentracije. Vloga te serinske proteaze je, da prepreči koagulacijo semenske tekočine. Pri zdravih osebah izredno majhne količine PSA preidejo v krvni obtok, tako da je njegova koncentracija v serumu zanemarljiva. Pri bolnikih s patološkimi spremembami prostate pa se količine, ki preidejo v obtok, močno povečajo (še posebej pri malignih spremembah) in s tem značilno naraste koncentracija v serumu. V serumu se pojavlja v neaktivni prekursorski obliki (M 30 - 40 kD) ali vezan na proteazne inhibitorje, kot je alfa-1 antikimotripsin (ACT), alfa-1 proteinazni inhibitor, alfa-2 mikroglobulin ali alfa-antitripsin (M 100 - 800 kD). Največja deleža PSA sta v kompleksu z ACT (60 - 90 odstotkov) ali kot prosta prekursorska oblika (10 - 40 odstotkov), medtem ko ostale oblike predstavljajo manj kot 1 odstotek celotnega PSA v serumu. Označevalec je visoko specifičen za rak prostate in njegove serumske koncentracije zelo dobro spremljajo velikost tumorske mase. Zaradi visoke senzitivnosti in izredno dobre korelacije s tumorsko maso pogosteje uporabljamo PSA kot prostatično kislino fosfatazo za spremljanje bolnikov z rakom prostate. Poleg tega metodo uporabljamo tudi za presejanje bolnikov z rakom prostate, vendar le takrat, ko gre za moške, stare nad 50 let, ki imajo več dejavnikov tveganja (oče rak prostate, mati ali sestra rak dojke, debelost, več generacij z rakom prostate). Z določenjem različnih oblik PSA (t.j. celokupnega, vezanega ali prostega), ter s pravilno evaluacijo deležev prostega in celokupnega PSA lahko dokaj zanesljivo predvidimo, ali gre za benigno ali za maligno spremembo na prostati. Na splošno velja, da serumske koncentracije celokupnega PSA nad 10 ng/ml odražajo maligni proces. Interpretacija izvidov med 2 in 10 ng/ml pa

je te`avna in si pri tak{nih primerih pomagamo z dolo~anjem prostega in celokupnega PSA: ~e je odnos prostega PSA nasproti celokupnemu PSA enak 0,2 ali manj, je verjetnost malignoma prostate velika, ~e pa je ta odnos nad 0,2, to govori v prid benigne bolezni. Na osnovi digitalnega rektalnega pregleda prostate, ultrazvo~ne preiskave prostate, pravilne interpretacije odnosa prostega in celokupnega PSA, ter eventualno na osnovi intenzitete izlo~anja na volumsko ali te`nostno enoto (PSA density) prostate, lahko z veliko gotovostjo sklepamo, za kak{en proces gre in zmanj{amo {tevilo nepotrebnih biopsij za ve~ kot 30 odstotkov. Moramo pa se zavedati, da na tak{en na~in lahko spregledamo med 6 in 10 odstotki bolnikov z rakom prostate. Tudi za dolo~anje PSA velja podobno pravilo, kot za dolo~anje prostati~ne kisle fosfataze. To pravilo dolo~a, da koncentracija v krvi naraste zaradi fizikalnega pregleda prostate in da je potrebno bolnikom kri odvzeti pred ali vsaj 48 ur po pregledu prostate.

Posebni serumski proteini

Med posebne serumske proteine uvrščamo različne proteine. Med bolj znanimi je *feritin*, ki je odgovoren za znotrajcelično vezavo železa in detoksikacijo (npr. vezava prostih radikalov). Pod normalnimi pogoji najdemo visoke koncentracije tega proteina v jetrih, vranici in v kostnem mozgu. Iz serumskih koncentracij ter odnosa različnih podenot tega encima lahko sumimo na maligno obolenje (H-podenota je tista, ki prevladuje v malignem tumorskem tkivu, medtem ko je v normalnem tkivu prevladujoča HL-podenota). Normalen nivo feritina v serumu se giblje od 8 - 440 ng/ml. Povišane koncentracije opažamo pri bolnikih z akutno levkemijo, limfomi (posebej Hodgkinovimi limfomi), rakom pljuč, jeter in prostate.

Posebni serumski proteini

- Fertin
- Tiroglobulin
- Beta-2-mikroglobulin
- S-100 protein

Tiroglobulin je intracelularni glikoprotein, ki je odgovoren za nastanek in shranjevanje tiroksina. V nizkih koncentracijah ga lahko zasledimo v serumu večine zdravih ljudi (0 - 75 ng/ml), medtem ko so koncentracije izrazito visoke pri bolnikih z dobro diferenciranim folikularnim (redko anaplastičnim) rakom ščitnice. Pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice pa serumske koncentracije tiroglobulina ne spremljajo razvoja in dinamike tumorske bolezni.

Beta-2-mikroglobulin je protein, ki je identičen lahki verigi HLA in je zato prisoten na celični membrani skoraj vseh diferenciranih celic. V nizkih koncentracijah (serumske koncentracije 1,2 - 2,5 ng/ml) ga je mogoče zaslediti v vseh telesnih tekočinah in sicer vezanega na HLA ali prostega. Vzrokov za povečanje serumskih koncentracij je več: povečana sinteza samega proteina zaradi hitrejše delitve celic, hiter razpad celičnih membran in odmiranje celic, ter moteno delovanje imunskega sistema, kakor tudi zmanjšana filtracijska kapaciteta ledvic (98 odstotkov se ga izloča preko ledvic). Povišane serumske koncentracije lahko zasledimo pri bolnikih z rakom pljuč, dojke, trebušne slinavke, širokega revesa in danke, limfomi in kronično limfatično levkemijo (KLL).

S-100 protein so prvi izolirali iz govejih možganov. Prve predpostavke, da gre za specifičen možganski (ali nevralni)

označevalci so se pokazale kot napačne, saj je S-100 protein prisoten v različnih zdravih tkivih. Normalne koncentracije tega označevalca v serumu so pod 0,3 ng/ml. Poleg tega, da je S-100 dober pokazatelj poškodb v centralnem živčnem sistemu, ga lahko uporabljamo tudi kot tumorski označevalci pri bolnikih z nevrinomom, glioblastomom, astroцитomom in meningeomom. Posebno vlogo naj bi imel kot napovedni dejavnik in za spremljanje zdravljenja pri bolnikih z malignim melanomom (<0,3 85-odstotno triletno preživetje; 0,3 - 0,6 50-odstotno triletno preživetje; >0,6 10-odstotno triletno preživetje).

Skupina različnih tumorskih označevalcev

Ta skupina zajema označevalce, katerih tvorba izredno dobro spremlja spremembe v hitrosti proliferacije celic. To je heterogena skupina označevalcev, ki niso specifični za posamezne tumorje, ampak na splošno nakazujejo na možnost obstoja maligne bolezni. V to skupino uvrčamo poliamine, nukleozide in tkivni polipeptidni antigen (TPA).

Skupina različnih tumorskih označevalcev

Heterogena skupina označevalcev, ki niso specifični za posamezne tumorje, ampak na splošno nakazujejo na možnost obstoja maligne bolezni; predvsem dobro spremljajo spremembe v hitrosti proliferacije celic.

- poliamini
- nukleozidi
- TPA: tkivni polipeptidni antigen

Poliamine kot spermin, spermidin in putrescin so dokazali v povišanih koncentracijah v urinu, kadar je šlo za hitro nadomeščanje celic določenega tkiva z novimi. *Nukleozida* kot dimetilgvanozin in pseudouridin sta komponenti RNA, ki se enako kot poliamini izločata v cirkulacijske sisteme v večjih količinah, kadar gre za povečano celično proliferacijo.

Tkivni polipeptidni antigen (TPA) je prav tako nespecifičen označevalec hitre delitve celic. Molekulska masa tega polipeptida je okrog 180 kD. Sestavljen je iz različnih citokeratinskih enot in sicer citokeratina 19 (44 odstotkov), citokeratina 18 (36 odstotkov) in citokeratina 8 (30 odstotkov). Med embrionalnim razvojem je prisoten v različnih tkivih ploda kakor tudi v placenti. Pri odraslih je TPA sestavni del celičnih membran (citoskeleta) normalnih in tumorskih celic. Nastaja med S fazo celičnega ciklusa in njegove koncentracije odražajo hitrost delitve celic. Hitrejša delitev celic narekuje hitrejšo sintezo TPA in večje količine tega polipeptida preidejo v cirkulatorne sisteme. Zaradi tega je TPA splošen označevalec, ki spremlja patološko proliferacijo celic (največkrat prisotno pri malignih transformacijah), ne glede na vrsto ali lokalizacijo tkiva. Za razliko od drugih označevalcev serumske koncentracije TPA slabo odražajo velikost tumorske mase. Normalne serumske koncentracije TPA se gibljejo do 90 U/ml. Koncentracije, višje od 120 U/ml, so lahko posledica malignega, lahko pa tudi benignega procesa.

Vzorci

Za natančno in kvalitetno določanje tumorskih označevalcev so zelo pomembni pravilen odvzem, priprava, shranjevanje in pošiljanje vzorcev. S tega vidika je priporočljivo:

-
- vzorce venske krvi jemljemo na tešče ali vsaj 4 ure po hranjenju (povečana količina lipidov v krvi lahko vpliva na vezavo antigenskih determinant na specifična protitelesa);
-
- odvzem iz periferne vene naj bi bil hiter in brez antikoagulantov; priporočamo uporabo zaprtih sistemov (vakum);
-
- odzamemo 7 - 10 ml krvi;
 - odvzeta kri lahko stoji (necentrifugirana) največ do ene ure;
-
- serum prenesemo s pipeto v čiste epruvete s pokrovčkom (pazimo, da ne bi prenesli eritrocitov);
 - epruvete označimo z osnovnimi podatki;
 - vzorce pošljemo čim hitreje do laboratorija;
 - vzorce zmrznemo na -20°C ;
 - pred določanjem vzorce odmrznemo na sobni temperaturi.
-

Ko vzorce enkrat odmrznemo, jih ne smemo več zamrzovati in jih do ponovnega določanja (če je potrebno) shranimo na $+4^{\circ}\text{C}$ v hladilniku (vendar ne dlje kot 48 ur). Zaradi potreb po ponavljanju določitve iz določenega bolezenskega obdobja shranjujemo vzorce v dvojniku, tako da pri naslednjih določitvah odmrznemo svež vzorec. Določanje tumorskih označevalcev v hemoliziranem ali lipemnem serumu je nerealno, zato odsvetujem uporabo takšnih serumov. Vzorečenje in shranjevanje serumov naj poteka vedno po enakem postopku, da so določitve medseboj primerljive.

Kontrola kvalitete določanja

Laboratoriji, ki se ukvarjajo z določanjem tumorskih označevalcev, morajo izpolnjevati naslednje pogoje:

-
- standardiziran postopek za pripravo in shranjevanje serumov;
-
- standardiziran postopek za shranjevanje reagentov;
-
- standardiziran postopek za vzdrževanje analitskih naprav (aparatorov);
-
- stalna interna kontrola določitev;
-
- stalna zunanja kontrola določitev;
-
- izdajanje preglednih izvidov ter možnost dodatnega informiranja s strani kompetentnih strokovnjakov.
-

Biološki faktorji, ki lahko vplivajo na serumske koncentracije tumorskih označevalcev

Glede na to, da idealnega tumorskega označevalca ni in da snovi, ki jih uporabljamo kot tumorske označevalce, ne nastajajo samo in izključno kot spremljevalci malignega procesa, omenjamo nekaj osnovnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na serumske koncentracije tumorskih označevalcev.

Lažno pozitivni rezultati

- prisotnost vnetnih procesov
- benigne bolezni jeter ter posledične motnje metabolizma in izločanja (AFP, TPA, CEA, CA 19-9, CA 15-3)
- motnje v delovanju ledvic (beta-2-mikroglobulin, kalcitonin, PSA, CEA, CA 19-9, CA 15-3)
- obsežna tumorska nekroza
- posledice diagnostičnih in terapevtskih postopkov (rektalni pregled, mamografija, operativni poseg, radio in kemoterapija)
- posledica različnih fizioloških stanj (nosečnost - BHCG, CA 125, CA 15-3, MCA, AFP, menstrualni cikel - CA 125)

Lažno negativni rezultati

- popoln izostanek sinteze (npr. CA 19-9 pri Le^(a-b-) osebah)
- slabo izražanje določene antigenske determinante (ali tvorba samo v nekaterih tumorskih celicah)
- slaba prekrvavitev tumorja
- nastajanje imunskih kompleksov z organizmu lastnimi protitelesi
- hiter razpad in izločanje antigenov

Kdaj določati tumorske označevalce:

-
- pred operativnim posegom in pred kakršnokoli drugo terapijo (kemo, hormonsko, radio ali biološko terapijo);
-
- po operativnem posegu, med zdravljenjem in po končanem zdravljenju, enkrat na 3 do 6 mesecev do drugega leta, pozneje pa enkrat na leto oz. ob rednih pregledih;
-
- če obstaja sum na ponovitev ali napredovanje bolezni;
-
- pred spremembo terapije;
-
- najmanj 3 tedne po začetku nove terapije;
-
- 2 - 3 tedne po določitvi povišanih koncentracij tumorskega označevalca.
-

Predlo`eni na~rt dolo~anja zajema v grobem ve~ino tumorskih ozna~evalcev. Seveda so potrebe v klini~ni onkologiji pogosto druga~ne, zato moramo dinamiko dolo~anja prilagoditi vrsti in lastnostim tumorja, ter planiranju na~inov zdravljenja. Z drugimi besedami, zgornja tabela predstavlja le pribli`en na~rt, ki ga moramo prilagoditi za vsakega bolnika posebej ob upo{tevanju dejstva, da je vsak bolnik kontrola samemu sebi (vedno spremljamo dinamiko gibanja koncentracij).

Zaključek

Določanje tumorskih označevalcev za spremljanje dinamike maligne bolezni je danes uveljavljena in marsikdaj nenadomestljiva onkološka laboratorijska metoda. Tumorski označevalci so zanesljivi predvsem pri spremljanju odgovora na zdravljenje, ter pri zgodnjem odkrivanju ponovitve bolezni (pred pojavom kliničnih znakov bolezni). Zaradi pomanjkljivosti so le redko uporabni kot presejalna metoda oz. kot edino diagnostično sredstvo, so pa v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi metodami pomemben podatek za postavitev diagnoze in pri odločitvi o zdravljenju. Poleg tega lahko kombiniramo več tumorskih označevalcev in s tem dosežemo večjo specifičnost ali senzitivnost pri spremljanju posamezne vrste maligne bolezni. Enostavnost in neinvazivnost metode za določanje tumorskih označevalcev omogočata sledenje bolezni tudi pri bolnikih, pri katerih drugi načini diagnostike niso možni.

Zaradi individualnih razlik v vsebnosti posameznih označevalcev v serumu priporočamo večkratno določanje označevalcev ter spremljanje gibanja serumskih koncentracij (tudi takrat, ko so pod normalno vrednostjo). Idealno bi bilo, če bi nivo označevalcev vsakemu bolniku določili pred začetkom zdravljenja, nekajkrat med zdravljenjem (odvisno od načina zdravljenja, vrste maligne bolezni, ter od vrste označevalca, ki ga spremljamo), ter po končanem zdravljenju. Tumorske označevalce moramo pri bolnikih spremljati daljše časovno tudi po končanem zdravljenju, najboljše ob rednih polletnih ali letnih kontrolnih pregledih. Tako bomo lahko tudi pri bolnikih brez kliničnih znakov bolezni pravočasno odkrili ponovitev bolezni.

Iz posamičnih določitvev lahko sklepamo o prisotnosti oz. razširjenosti tumorske bolezni, vendar le v primeru, če so serumske koncentracije označevalcev močno povišane. Pri bolnikih na paliativnem in simptomatskem zdravljenju določanje tumorskih označevalcev ni več smiselno. Če je imel bolnik pred začetkom kakršnegakoli načina zdravljenja normalne vrednosti tumorskih označevalcev in se ob napredovanju ali regresiji bolezni niso spremenile (navzgor ali navzdol), je malo verjetno, da se bodo ob ponovitvi bolezni vrednosti zvišale. Pri takih bolnikih je nesmiselno zasledovati tumorske označevalce tako med zdravljenjem kot po končanem zdravljenju. Tudi zato je izredno pomembno, da se tumorske označevalce določijo pred začetkom zdravljenja in ugotovi, ali jih je pri določenemu bolniku smiselno spremljati.

Tumorski označevalci, najpogosteje uporabljeni v klinični praksi



Referenčne vrednosti

95% odrasle normalne populacije ima serumske koncentracije < 2,5 ng/ml.

Razpolovni čas: 10 - 14 dni.

Indikacije

Označevalec za rak širokega črevesa in danke, ter različne vrste drugih malignih bolezni.

Rak širokega črevesa in danke

Povišane vrednosti lahko dokažemo pri 25 - 80% bolnikov (odvisno od stadija oz. stopnje razvoja bolezni in diferenciacije tumorja).

Rak trebušne slinavke, rak želodca

Serumske koncentracije spremljajo stadij bolezni in diferenciacijo tumorjev.

Spremljanje

- Pred operacijo: vrednosti serumskih koncentracij CEA med 4 in 10 ng/ml so lahko posledica maligne bolezni, benigne bolezni ali kajenja; vrednosti >10 ng/ml so pri večini posledica malignega procesa.
 - Po operaciji določamo CEA po 6 tednih: popolna odstranitev tumorja brez zasevkov se odraža s serumskimi koncentracijami pod zgornjo normalno vrednostjo.
 - Za spremljanje poteka bolezni določamo CEA vsake 3 mesece: 50% povišanje nad zgornjo normalno vrednost je ponavadi znak za ponovitev bolezni (tudi več mesecev pred kliničnimi znaki ponovitve).
-

Druge maligne bolezni, pri katerih so lahko serumske koncentracije CEA povišane

- rak dojke
- rak pljuč
- rak ščitnice
- rak jajčnikov
- rak endometrija
- rak jeter
- rak mehurja

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

- kadihci
 - benigne bolezni prebavnega trakta: gastritis, ulkus, ciroza, polipoza
 - benigne bolezni pljuč: bronhitis
 - napredovala ledvična insuficienca
-

Zaključek

Izredno pomemben označevalec za klinično sledenje številnih malignih bolezni. To je nespecifičen označevalec, ki spremlja maligni proces v organizmu. Zanimiv je kot prognostični dejavnik pri kolorektalnemu karcinomu.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



AFP: Alfa-feto protein

Referenčne vrednosti

99% normalne odrasle populacije ima serumske koncentracije AFP < 10 ng/ml.

Razpolovni čas: 5 dni.

Indikacije

Označevalec za hepatocelularni karcinom in neseminomske germinalne tumorje pri moških in ženskah.

Hepatocelularni karcinom

- 80 - 100% bolnikov s tem tipom karcinoma ima povišane serumske koncentracije AFP (odvisno od stadija oz. stopnje razvoja bolezni).
- Pri bolnikih s cirozo označevalec določamo vsaj enkrat na 6 mesecev in serumske koncentracije nad 200 ng/ml predstavljajo veliko verjetnost za karcinom.

Neseminomski germinalni tumorji

- 60 - 80% bolnikov ima povišane vrednosti tega označevalca (odvisno od stadija oz. stopnje razvoja bolezni in kombinacije različnih histoloških podvrst).
- Komplementaren označevalec z β -HCG: >90% senzitivnost pri določanju obeh označevalcev skupaj.
- Dobra korelacija obsega bolezni in serumskih koncentracij.
- Določamo ga 14 dni do 1 mesec po operaciji primarnega tumorja za potrditev radikalnosti operacije.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

različne vrste malignih tumorjev:

- rak trebušne slinavke
- rak želodca
- rak širokega črevesa
- rak pljuč

nemaligne bolezni (lahko >4x povečanje nad normalo):

- akutni virusni hepatitis
- jetrna ciroza
- obstruktivni ikterus
- multipla nosečnost

Zaključek

Označevalec izbora za spremljanje (in tudi za diagnosticiranje) hepatocelularnih karcinomov in germinalnih tumorjev pri moških in ženskah (moda, jajčniki, ekstragonadni).

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



β-HCG: Horiogonadotropin

Referenčne vrednosti

Normalna odrasla populacija (izjema nosečnice) ima serumske koncentracije <15 mU/ml.

Razpolovni čas: 18 - 24 ur.

Indikacije

Označevalec za seminomske in neseminomske germinalne tumorje pri moških in ženskah.

Germinalni tumorji

- 60% bolnikov ima povišane vrednosti tega označevalca.
- Dobra korelacija klinične slike in serumskih koncentracij.
- Močno povišane serumske koncentracije pred operativnim posegom predstavljajo slabo prognozo.
- Negativne vrednosti po operaciji odražajo popolno odstranitev tumorja, brez zasevkov.
- Ponovno povišanje serumskih koncentracij za 50% (glede na zgornjo normalno vrednost) nakazuje progres bolezni (lahko vsaj nekaj mesecev pred drugimi kliničnimi znaki ponovitve bolezni).

Trofoblastni tumorji (horiokarcinom), mola hidatidoza

- Koncentracije korelirajo z velikostjo tumorske mase (visoke vrednosti predstavljajo slabo prognozo).
- Dobro sledenje kliničnemu odgovoru na terapijo.
- Negativne vrednosti govorijo za kompletno remisijo.
- Povišane vrednosti več kot za 50% normale - ponovni progres bolezni.

Druge maligne bolezni, pri katerih so lahko serumske koncentracije βHCG povišane

agresivni netrofoblastni maligni tumorji

- trebušne slinavke
- pljuč
- mehurja

redko pri bolnikih z rakom dojke

redko pri bolnikih z limfomi

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

Jih ni, razen med nosečnostjo in pri nekaterih postmenopavzalnih ženskah, ko je nivo rahlo nad zgornjo normalno vrednostjo.

Zaključek

Označevalec izbora za diagnosticiranje in spremljanje germinalnih tumorjev pri moških in ženskah (moda, jajčniki, ekstraparavaginalni) in za diagnostiko in spremljanje trofoblastnih tumorjev pri ženskah.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



NSE: Nevronska specifična enolaza

Referenčne vrednosti

Več kot 95% normalne populacije ima serumske koncentracije NSE <15 ng/ml.

Razpolovni čas: 14 dni.

Indikacije

Označevalec za drobnocelični rak pljuč in nevroblastom.

Drobnocelični rak pljuč

- Senzitivnost med 40 in 90%, odvisno od stadija bolezni.
- Serumske koncentracije dobro spremljajo obsežnost bolezni.
- Napovedni dejavnik za izbor terapije.
- Visoka korelacija med serumskimi koncentracijami in odzivanjem na terapijo.
- Približno 1 - 1,5 mesecev pred ponovnim progresom lahko zasledimo povišane koncentracije pri bolnikih, ki so po kliničnem statusu še v remisiji.

Nevroblastom

- Senzitivnost je med 30 in 55%, odvisno od stadija bolezni.
- NSE serumske koncentracije dobro korelirajo s stadijem bolezni.
- Spremljajo odgovor na terapijo.
- Normaliziranje serumskih koncentracij skoraj vedno pomeni klinično remisijo.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

različne vrste malignih tumorjev

- velikocelični rak pljuč (10-25% primerov)
- feokromocitom (25%)
- rak ledvic (adenokarcinomi)

nemaligne bolezni

- benigni procesi na pljučih

Zaključek

Označevalec izbora za diagnostiko, spremljanje in prognozo drobnoceličnega raka pljuč in nevroblastomov.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



MCA: Mucinski karcinomski antigen

Referenčne vrednosti

98% zdrave normalne populacije ima MCA < 17 U/ml.

Razpolovni čas: 4 - 7 dni.

Indikacije

Serumske koncentracije MCA so zvišane pri več kot 80% primerov bolnic z metastatskim rakom dojke.

Spremljanje

- Pooperativno spremljanje: ugotavljanje ostankov tumorske mase.
- Med kemoterapijo: spremljanje odzivanja na zdravljenje.
- Zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni: povišanje serumskih koncentracij MCA za 50% nad zgornjo normalno vrednostjo je pri bolnicah z rakom dojke lahko nekaj mesecev pred kliničnimi znaki ponovitve bolezni.
- Označevalca določamo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem, po operativnem posegu (najmanj 4 tedne po posegu) in ob vsaki redni kontroli.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

različne vrste malignih tumorjev (označevalec za adenomatozno diferenciacijo solidnih tumorjev različnega izvora)

- urogenitalni
- respiratorni
- gastrointestinalni

nemaligne bolezni (redko >35 U/ml)

- akutni hepatitis
- ciroza jeter
- med nosečnostjo (še posebej v prvem tromesečju)

Pri odraslih je antigen vedno v normalnem tkivu dojk, tako v duktalnih kot v sekretornih regijah.

Zaključek

Označevalec za karcinom dojke. Uporaben za klinično spremljanje še posebej v kombinaciji s CEA.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



CA 15-3: Karcinomski antigen 15-3

Referenčne vrednosti

98.7% zdrave normalne populacije ima CA 15-3 < 30 U/ml.

Razpolovni čas: 6 - 10 dni.

Indikacije

Serumske koncentracije CA 15-3 so zvišane pri 30 - 70% primerih bolnic z rakom dojke.

Spremljanje

- Pooperativno spremljanje: ugotavljanje ostankov tumorske mase.
- Med kemoterapijo: spremljanje odgovora na zdravljenje.
- Zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni: povišanje serumskih koncentracij CA 15-3 za več kot 50% nad zgornjo normalno vrednost je pri bolnicah s karcinomom dojke lahko zaznavno že nekaj mesecev pred kliničnimi znaki ponovitve bolezni.
- Označevalec določamo pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem, po operativnem posegu (najmanj 6 tednov po posegu), ter ob vsaki redni kontroli po končanem zdravljenju.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

različne vrste malignih tumorjev (redko nad 50 U/ml)

- rak jajčnikov (46%)
- rak pljuč (26%)
- rak na prebavilih (>30%)

nemaligne bolezni (ponavadi <50 U/ml)

- akutni hepatitis
- ciroza jeter
- benigne bolezni dojk
- benigne bolezni jajčnikov
- benigne bolezni pljuč
- redko med nosečnostjo (v 8%)

Pri odraslih je antigen vedno v normalnem tkivu dojke, tako v duktalnih kot v sekretornih regijah.

Zaključek

Označevalec za rak dojke. Uporaben za klinično sledenje poteka bolezni, še posebej v kombinaciji s CEA.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



CA-125: Karcinomski antigen 125

Referenčne vrednosti

95% zdrave normalne populacije ima CA 125 < 35 U/ml.

Razpolovni čas: 2 - 6 dni.

Indikacije

Serumske koncentracije CA 125 so zvišane pri več kot 85% primerov bolnic z rakom jajčnikov (ovarijskim cistadenokarcinomom): višja senzitivnost za serozne in nižja za mucinozne adenokarcinome.

Spremljanje

- Pooperativno spremljanje: ugotavljanje ostankov tumorske mase.
- Med zdravljenjem: spremljanje odzivanja na zdravljenje.
- Zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni: povišanje serumskih koncentracij CA 125 za več kot 50% je pri bolnicah z ovarijskim karcinomom lahko zaznavno že nekaj mesecev pred kliničnimi znaki ponovitve bolezni.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

različne vrste malignih tumorjev

- rak maternice
- rak dojke
- rak pljuč
- rak trebušne slinavke
- mezoteliom peritoneja

pri patoloških spremembah seroznih open

- cirozni ascites (>70% primerov)
- plevralni izlivi
- peritonitis
- perikarditis

pri benignih ginekoloških boleznih

- endometrioza
- ciste na jajčnikih

pri nekaterih fizioloških procesih

- med menstruacijo
- med nosečnostjo (še posebej zadnje tromesečje)

Zaključek

Označevalec izbora za spremljanje bolnic z ovarijskim karcinomom. V kombinaciji z drugimi preiskavami je uporaben tako za diagnostiko, kot tudi za klinično spremljanje.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



CA 19-9: Karcinomski antigen 19-9

Referenčne vrednosti

98% normalne odrasle populacije ima serumske koncentracije CA 19-9 < 30 U/ml.

Razpolovni čas: 4 - 6 dni.

Indikacije

Označevalec za rak trebušne slinavke in maligne bolezni prebavnega trakta.

Rak trebušne slinavke

- 75 - 85% bolnikov ima povišane vrednosti CA 19-9 (85% senzitivnost in 95% specifičnost)

Rak žolčnika in žolčnih izvodil

- 57 - 73% bolnikov s povišanimi serumskimi vrednostmi

Rak želodca

- 40 - 60% bolnikov s povišanimi serumskimi vrednostmi

Rak širokega črevesa in danke

- nekoliko manj senzitiven (20 - 40% bolnikov s povišanimi serumskimi vrednostmi), določamo ga skupaj s CEA

Spremljanje

- CA 19-9 določamo pred zdravljenjem, med zdravljenjem, ob rednih kontrolah po končanem zdravljenju.
- Serumske koncentracije dobro sledijo kliničnemu odgovoru na terapijo.
- Z določanjem CA 19-9 in CEA skupaj lahko izboljšamo zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni: do 90% bolnikov (z rakom na prebavilih) ima povišane serumske koncentracije enega in/ali drugega označevalca že nekaj mesecev pred kliničnimi znaki ponovitve bolezni.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

drugi metastatski adenokarcinomi, vendar so ponavadi serumske koncentracije povišane za manj kot 3-krat nad referenčno vrednost

nemaligne bolezni

- akutna faza cistične fibroze pljuč
- holecistitis
- pankreatitis

Serumske koncentracije pri nemalighnih boleznih le v redkih primerih (8 - 10%) narastejo za več kot 3-krat nad zgornjo normalno vrednost; več ko 70% bolnikov s karcinomom pankreasa pa ima serumske koncentracije nad 120 U/ml.

Zaključek

Visoko specifičen označevalec za rak trebušne slinavke in rak žolčnika in žolčnih izvodil. Dodaten označevalec za maligne bolezni prebavnega trakta, še posebej za rak želodca, širokega črevesa in danke. Uporaben za spremljanje bolezni in v kombinaciji z drugimi metodami tudi za diagnostiko.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



PSA: Prostatični specifični antigen

Referenčne vrednosti

- v zdravi populaciji do 50. leta starosti je PSA < 2.5 ng/ml
- v zdravi populaciji nad 50. letom starosti je PSA < 5 ng/ml

Razpolovni čas: 1 - 3 dni.

Indikacije

Označevalec za rak prostate.

Spremljanje

- Diagnoza: rektalni pregled in določanje serumskih koncentracij PSA lahko odkrijeta 96% bolnikov.
- Po kompletni prostatektomiji ga določamo najprej 6 tednov po operaciji: v primeru kompletne odstranitve tumorja PSA ne bo več prisoten v serumu.
- Za klinično spremljanje ga določamo vsake 3 mesece: povišane vrednosti nakazujejo ponovitev bolezni.
- Serumske koncentracije PSA izredno dobro odražajo (spremljajo) klinični odgovor na zdravljenje.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

- benigna hipertrofija prostate
- akutni prostatitis
- adenom prostate: serumske koncentracije spremljajo velikost adenoma in so redko >30 ng/ml (3 g adenoma je približno 1 ng/ml in 1 g karcinoma je 3 ng/ml)
- rektalni pregledi prostate lahko povzročijo povečanje koncentracije (3 do 4-krat nad zgornjo normalno vrednost): določaj PSA pred ali 2-10 dni po rektalnem pregledu prostate

Zaključek

PSA je označevalec izbora za presejanje, diagnozo in spremljanje karcinoma prostate. Za presejanje ga uporabljamo pri moških z več dejavniki tveganja.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.



TPA: Tkvni polipeptidni antigen

Referenčne vrednosti

Okrog 95% zdrave odrasle populacije ima serumske koncentracije TPA < 90 U/ml.

Razpolovni čas: 23 - 25 ur.

Indikacije

Povišane serumske koncentracije zasledimo pri večini malignih tumorjev (ne glede na izvor):

- | | |
|---|-----------------|
| • pljučni rak (drobno in nedrobno celični) | 90-95% bolnikov |
| • rak dojke (vsi stadiji ne glede na histološki tip) | 40-95% |
| • rak jeter | 80-90% |
| • rak trebušne slinavke | 80-90% |
| • rak širokega črevesa in danke (vsi stadiji, ne glede na histološki tip) | 10-85% |
| • rak mehurja | 80-90% |
| • rak prostate | 80-90% |
| • rak jajčnikov | 80-90% |
| • rak ščitnice | 40-60% |
| • rakave bolezni glave in vratu | 60-80% |

Spremljanje

- Preoperativno: pokazatelj patološke proliferacije celic v organizmu .
- Pooperativno spremljanje: ugotavljanje ostankov tumorske mase in zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni.

Nespecifična povišanja serumskih koncentracij*

- vnetne benigne bolezni
- infekcije respiratornega trakta
- sladkorna bolezen
- pankreatitis
- jetrna ciroza

Zaključek

TPA je nespecifičen, vendar izredno senzitiven pokazatelj hitre celične delitve in malignih procesov v organizmu. Izredno pomembno vlogo ima za potrditev malignega procesa in zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni.

*Tumorskega označevalca pri teh bolnikih ne določamo.

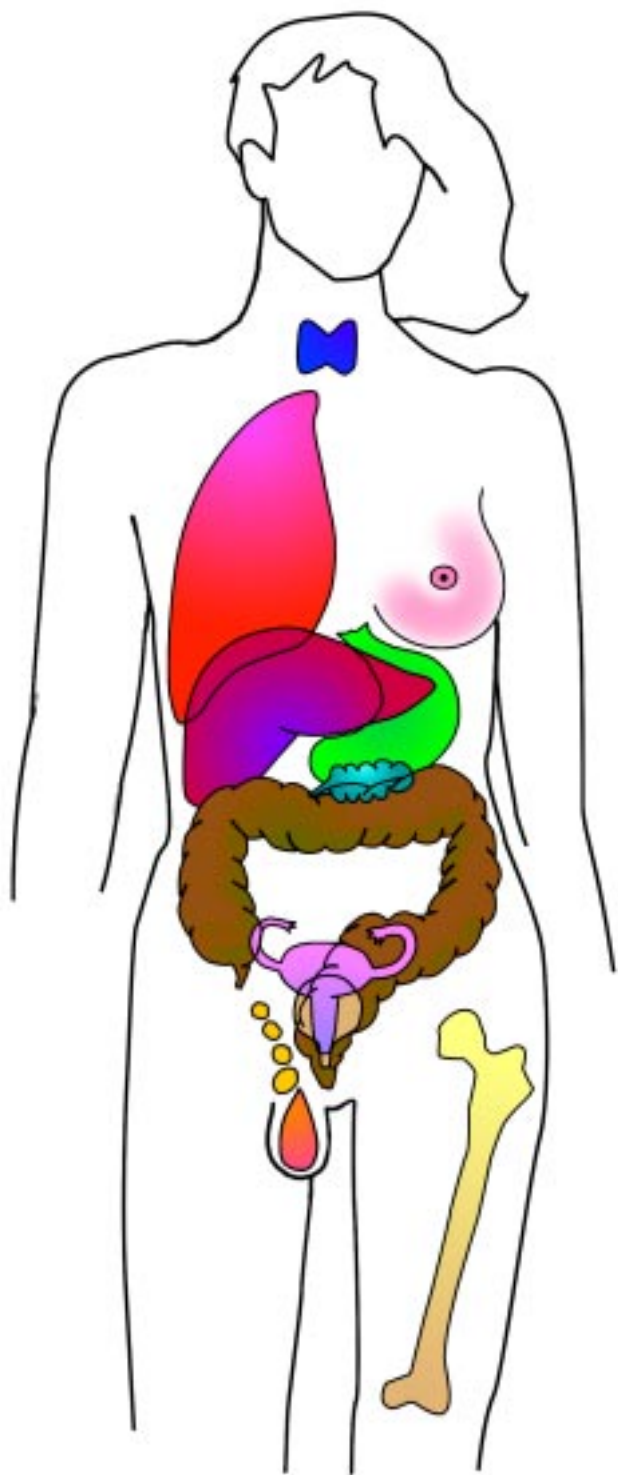


Tabela 3.
Tumorski označevalci za najbolj pogoste lokalizacije rakavih bolezni

vrsta rakave bolezni	¹ histološki tip	osnovni tumorski označevalci	² dopolnilni tumorski označevalci
rak dojke	adenokarcinom	CA 15-3 ali MCA, CEA	TPA, beta-2-mikroglobulin
rak pljuč	drobnocelični + velikocelični	NSE, TPA, CEA	ferritin
	adenokarcinom	CEA, TPA	
	ploščatocelični	SCC, TPA	CEA
rak širokega črevesa in danke	adenokarcinom	CEA, CA 19-9	TPA
rak trebušne slinavke	adenokarcinom	CA 19-9, CEA	TPA
rak jeter	hepatocelularni karcinom	AFP	CA 19-9, CA 125, ferritin
	metastaze	CEA	
rak želodca	adenokarcinom	CA 19-9, CEA	TPA, ferritin, gastrin
rak prostate	adenokarcinom	PSA, prostaticna kislina fosfataza	CEA, TPA
rak testisov	karcinomi	AFP, BHCG, LDH	
	seminomi	BHCG, LDH	
rak maternice	adenokarcinom	CEA, CA 125	CA 19-9, TPA
	choriokarcinom	BHCG	
rak jajčnikov	mucinozni	CEA	TPA
	epitelijski (razen mucinoznih)	CA 125	CA 19-9, TPA
	germinalni	AFP, BHCG	LDH
rak ščitnice	medularni	kalcitonin, CEA	TPA
	folikularni + anaplastični	tiroglobulin	TPA
rak mehurja	prehodnocelični		TPA
	adenokarcinom		CEA
melanom	vsi tipi	S100, ferritin	
nevroblastom		NSE	
rak požiralnika	ploščatocelični karcinom	SCC, CEA	CA 19-9

¹groba histološka razdelitev zaradi pojavnosti različnih označevalcev pri različnih tipih tumorjev istega organa

²dopolnilni označevalec: komplementarnost prvemu označevalcu ali uporaba tega namesto bolj specifičnih označevalcev

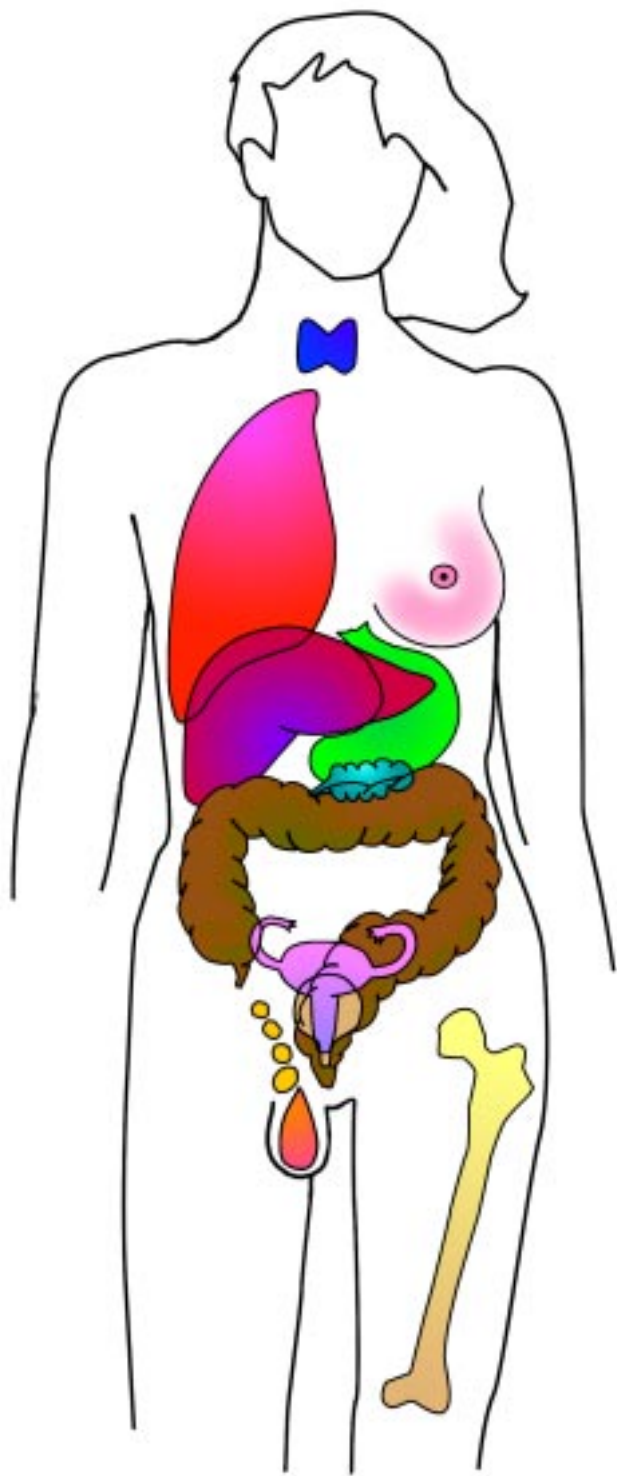


Tabela 4.
Tumorski označevalci, ki jih najbolj pogosto
določamo v klinični praksi na OI

vrsta rakave bolezni	¹ histološki tip	osnovni tumorski označevalci	² dopolnilni tumorski označevalci
rak dojke	adenokarcinom	CA 15-3	CEA
rak pljuč	drobnocelični + velikocelični	NSE	TPA, CEA
	adenokarcinom	CEA	TPA
	ploščatocelični		TPA
rak širokega črevesa in danke	adenokarcinom	CEA	CA 19-9
rak trebušne slinavke	adenokarcinom	CA 19-9	CEA
rak jeter	hepatocelularni karcinom	AFP	CA 19-9, CEA
rak želodca	adenokarcinom	CA 19-9	CEA
rak prostate	adenokarcinom	PSA, prostatična kislina fosfataza	
germinalni tumorji	karcinomi, semiomi, horiokarcinomi	AFP, βHCG, LDH	
rak maternice	adenokarcinom	CEA, CA 125	
rak jajčnikov	epitelijski (razen mucinoznih)	CA 125	
	mucinozni	CEA	
rak ščitnice	medularni in folikularni + anaplastični	kalcitonin, tiroglobulin	CEA
rak mehurja	prehodnocelični		
	adenokarcinom		CEA
melanom	vsi tipi	S100	ferritin
nevroblastom		NSE	
rak požiralnika	ploščatocelični karcinom	CEA	

¹groba histološka razdelitev zaradi pojavnosti različnih označevalcev pri različnih tipih tumorjev istega organa

²dopolnilni označevalec: komplementarnost prvemu označevalcu ali uporaba tega namesto bolj specifičnih označevalcev

Viri in literatura

- Hill RP, Tannock IF. Introduction: cancer as a cellular disease. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 1-4.
- Squire J, Philips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.
- Malkin A. Tumor markers. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 196-206.
- Novakovi} S, Kro{l G, Plesni~ar S. Prognostic value of a mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) in patients with breast carcinoma. *Tumor Diagn Ther* 1989; 10: 136-41.
- Novakovi} S, Marolt F, Ser{a G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. *Radiol Jugosl* 1990; 24: 417-21.
- Novakovi} S, Ser{a G, Kro{l G, Plesni~ar S. CEA, MCA and CA 125 tumor markers in pregnant women. *Radiol Jugosl* 1990; 24: 79-84.
- Novakovi} S, Ser{a G. Tumor markers in clinical oncology. In: Benuli~ T, Ser{a G, Kova~ V, eds. *Advances in Radiology and Oncology*. Ljubljana: Radiologia Jugoslavica, 1992: 214-20.
- Jezer{ek B, ^ervek J, Rudolf Z, Novakovi} S. Clinical evaluation of potential usefulness of CEA, CA 15-3, and MCA in follow-up of breast cancer patients. *Cancer Lett* 1996; 110: 137-44.
- Eissa S, Shoman S, eds. *Tumor markers*. London: Chapman & Hall, 1998: 406.
- Rubin P, ed. *Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 791.

**Pregled pomembnej{ih tumorskih ozna~evalcev v klini~ni
onkologiji**

Srdjan Novakovi} ©

Izdajatelj in zalo`nik: Onkolo{ki in{titut

Recenzenta: prim. Jo`ica ^ervek, dr.med.
Marijeta Tkavc-Stanovnik,
dr. med.

Lektorica: Darja Butina, prof.

Oblikovanje
in priprava za tisk: Miljenko Licul, Maja Licul
Studio Zodiak

Tisk: Tiskarna Sim~i~

Naklada: 1000 izvodov

CIP - Katalo`ni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knji`nica, Ljubljana

616-006

NOVAKOVI] , Srdjan

Pregled pomembnej{ih tumorskih ozna~evalcev v klini~ni onkologiji / Srdjan Novakovi}. - Ljubljana : Onkolo{ki in{titut, 2000

ISBN 961-6071-26-2

106728960



Roche

We Innovate Healthcare

