

TUMORSKI OZNAČEVALCI V KLINIČNI ONKOLOGIJI

Srdjan Novaković

Povzetek

Maligne celice se od nemalignih celic istega izvora razlikujejo na različnih ravneh (spremenjena morfolologija, fiziologija, rast oz. obnašanje celic). Vse razlike med nemalignimi in maligno spremenjenimi celicami potencialno lahko uporabljamo za dokazovanje malignega procesa (oz. malignih celic) in snovi, ki jih pri tem spremljamo, imenujemo tumorski označevalci. Tako so lahko tumorski označevalci na primer membranski antigeni, hormoni, encimi, poliamini, nukleozidi, produkti onkogenov, produkti tumorskih supresorskih genov, ali podatki o DNA ploidnosti celic in deleža celic v S-fazi celičnega ciklusa (stopnja proliferacije).

V tem kratkem preglednem članku bom predstavil nekaj najbolj znanih tumorskih označevalcev, ki jih določamo v serumu bolnikov za potrebe klinične onkologije, ter naštel tista dejstva, ki so za pravilno vrednotenje rezultatov serumskih določitev tumorskih označevalcev najbolj pomembna. Vsak bolnik (oz. njegove začetne serumske koncentracije) je samemu sebi kontrola, zato je najbolj značilen kazalec gibanje (spreminjanje) koncentracij tumorskih označevalcev (tudi takrat, ko so vrednosti nižje od umetno postavljene zgornje meje). Načrt za določanje tumorskih označevalcev prilagajamo vsakemu bolniku posebej in sicer glede na vrsto rakave bolezni, njene značilnosti, način zdravljenja, ter njegovo psihofizično počutje. Lahko kombiniramo dva ali več komplementarnih tumorskih označevalcev in s tem zmanjšamo število lažno negativnih rezultatov. 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.

Kaj so tumorski označevalci v klinični onkologiji?

Ustaljena definicija tumorskih označevalcev v klinični onkologiji zajema predvsem snovi, ki so produkt malignih celic, ali snovi, ki so nastale v drugih celicah zaradi 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 navzoče v veliko nižjih koncentracijah. Določanje tumorskih označevalcev v klinični onkologiji nam lahko pomaga pri diagnozi in prognozi bolezni, pri določanju stadija bolezni in načinu zdravljenja ter pri zgodnjem odkrivanju ponovitve in razširitve (metastaziranja) bolezni. Doslej znane označevalce zaradi pomanjkljivosti le redko uporabljamo kot presejalno metodo za odkrivanje (primarnih) malignih bolezni. Poleg tega vseh označevalcev ne uporabljamo z istim namenom, nekateri so namreč bolj primerni za spremljanje dinamike bolezni,

medtem ko so drugi bolj pripravi za zgodnje odkrivanje njene ponovitve. Za lažjo razlago rezultatov moramo napraviti več določitev tumorskih označevalcev v različnih stadijih bolezni in spremljati gibanje njihovih koncentracij. Pri tem moramo upoštevati biološko razpolovno dobo, ki pomeni čas, v katerem se prvotna koncentracija zniža na polovico (seveda brez nadaljnje tvorbe). To v praksi pomeni, da pri bolniku z visokimi izhodiščnimi koncentracijami označevalcev ne smemo pričakovati, da se bodo le-te zmanjšale takoj po uspešnem zdravljenju, ampak moramo upoštevati biološki razpolovni čas za določen označevalec in šele potem oceniti uspeh pri zdravljenju. Biološki razpolovni čas tumorskih označevalcev je različen in se giblje od nekaj ur do nekaj tednov.

Poleg navedenega so lahko tumorski označevalci tudi napovedni dejavniki. Spremljanje maligne bolezni pred zdravljenjem, med njim in po zdravljenju ter skrbna obdelava podatkov, nam lahko veliko povesta o naravi maligne bolezni in s tem o prognozi bolnika. Na splošno (ne pa vedno) velja, da so izredno visoke koncentracije tumorskih označevalcev slab prognostični kazalnik.

Senzitivnost in specifičnost tumorskih označevalcev

Idealen 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 in njegove serumske koncentracije naj bi pokazale dinamiko rasti tumorske mase. Poleg tega naj bi bile serumske koncentracije uporabne kot napovedni dejavnik o poteku bolezni pri bolnikih z določenim tipom tumorja.

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

Da bi čim bolj natančno določili vlogo in uporabno vrednost pri posameznem tumorskem označevalcu in metode za določeno vrsto rakave bolezni (ob upoštevanju vseh pomanjkljivosti) sta bila uvedena pojma senzitivnost in specifičnost. Senzitivnost označevalca pove, pri kolikšnem deležu bolnikov z določenim tumorjem je serumski (urinski, plazemski, likvorski) nivo označevalca povišan. Čim več je bolnikov z enakim tumorjem, pri katerih je nivo povišan, tem bolj senzitivnen je označevalec in pričakujemo minimalno število lažno negativnih določitev. Specifičnost pomeni delež preiskovancev, ki nimajo določene maligne bolezni in imajo normalen nivo označevalca. To pomeni, da je označevalec tem bolj specifičen, čim manjkrat se pojavi pri ljudeh brez določene vrste tumorja oz. čim manj je lažno pozitivnih določitev.

Idealen tumorski označevalac naj bi bil potemtakem 100 % senzitivnen in specifičen 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 tudi v drugih celicah, je referenčna vrednost vedno večja od 0 in je postavljena tako, da dosežemo neki kompromis med specifičnostjo in senzitivnostjo označevalca. Večanje specifičnosti za določen označevalac pomeni hkratio zmanjšanje njegove senzitivnosti in nasprotno. Z drugimi besedami, referenčno vrednost moramo postaviti tako, da imamo čim manj lažno negativnih in čim manj lažno pozitivnih rezultatov.

Če je pri isti vrsti maligne bolezni mogoče določati več označevalcev, lahko s njihovo kombinacijo povečamo senzitivnost detekcije, vendar je pri tem treba upoštevati zmanjšano specifičnost. Če označevalce pravilno izberemo, se specifičnost detekcije lahko le minimalno zmanjša, medtem ko signifikantno povečamo senzitivnost. Pogoj za dobro kombinacijo različnih označevalcev sta predvsem njihova visoka specifičnost in komplementarnost (dopolnjevanje) za isto vrsto tumorja. Kot primer dobre kombinacije označevalcev lahko vzamemo β HCG (humani horio-gonadotropin) in AFP (α -feto protein) za nese-minomske germinalne tumorje. Vsak od navedenih označevalcev je več kot 90 % specifičen in okrog 60 % senzitivnen za to vrsto tumorjev. Zaradi njune komplementarnosti (kar pomeni, da sta povišana pri različnih bolnikih) je senzitivnost kombinacije teh dveh označevalcev približno 95 %.

Doslej smo govorili o specifičnosti in senzitivnosti označevalcev za posamezno vrsto raka. Lahko pa tumorske označevalce uporabljamo za dokazovanje (potrditev) prisotnosti malignega procesa na splošno, kar 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 odločamo za kombinacijo več označevalcev s čim manj lažno negativnimi določitvami oz. čim višjo senzitivnostjo.

Razdelitev tumorskih označevalcev

Tumorske označevalce lahko razdelimo na več načinov: po kemični sestavi, po mestu nastanka, po vrstah tumorskih bolezni, pri katerih naj bi jih določali in tako naprej. Najbolj pogosto uporabljena razdelitev poskuša strniti njihove biokemične 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.

Onkofetalni proteini

Onkofetalni proteini so antigeni, ki normalno nastajajo med embrionalnim razvojem. Pri odraslih je njihovo nastajanje omejeno ali ustavljeno. Povečane koncentracije teh antigenov pri odraslih so posledica vnovične aktivacije nekaterih genov, ki nadzirajo rast celic in so neposredno povezani z malignim pro-

cesom. Tipična predstavnika sta *karcinoembrionalni antigen* - CEA (povečane serumske koncentracije pri bolnikih z rakom širokega črevesa in danke, pri bolnikih z bronhitisom, gastritisom, duodenalnim ulkusom, jetrnimi okvarami, pankreatitisom, polipi širokega črevesa in danke) in *alfa-feto protein* - AFP (povečane koncentracije pri bolnikih s hepatocelularnim karcinomom, z neseminalnimi germinalnimi tumorji, z rakom trebušne slinavke, pljuč in želodca).

Hormoni

Maligne tvorbe lahko sprožijo spremembe v sintezi in izločanju različnih hormonov. Kvantitativne kot tudi kvalitativne spremembe v sintezi in izločanju nekaterih hormonov so lahko torej kazalci prisotnosti malignega procesa in jih spremljamo kot tumorske označevalce. O kvantitativnih spremembah govorimo takrat, ko se tumorji razvijejo v tkivu endokrinih žlez in se zaradi maligne transformacije celic nastajanje hormona poviša ali zniža. V to skupino uvrščamo hormone malignih endokrinih tumorjev, kot so *parathormon*, *insulin*, *prolaktin*, *kateholamini* in drugi. Kvalitativne spremembe nastanejo takrat, ko maligno transformirane celice nekaterih organov (pljuča, dojka, želodec, centralno živčevje, jajčniki) začnejo tvoriti hormone - to je t.i. ektopična tvorba hormonov (npr. *kalcitonin* in *parathormon* pri raku dojke, *lipotropin* pri karcinoidnih tumorjih, *kalcitonin*, *insulin*, *parathormon* pri malignomih timusa). Od vseh hormonov pa se je kot tumorski označevalec najbolj uveljavil *horiogonadotropin* - β HCG (povečane serumske koncentracije zasledimo pri bolnicah z germinalnimi tumorji s trofoblastno komponento - horiokarcinomi, molo hidatidozo in pri bolnikih z germinalnimi tumorji).

Encimi

Tumorski označevalci so lahko tudi nekateri encimi, katerih povečano nastajanje je rezultat malignega procesa v organizmu. Med takšne encime prištevamo *prostatično kisló fosfatazo* (povišane serumske koncentracije pri bolnikih z rakom na prostati), *alkalno fosfatazo* (povišanje 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), ter *nevronske specifično enolazo* - NSE (povišane koncentracije pri bolnikih s tumorji z nevroendokrino diferenciacijo). Od preostalih (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 opozarjala na holestazo (pogosto zvišan 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.

Antigeni, ki spremljajo tumor

To je heterogena skupina označevalcev, ki zajema različne membranske strukture tumorskih celic. Sodobna tehnologija izkorišča možnost nastajanja 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 drugi in pogosto njihove serumske koncentracije bolj natančno kažejo rast ali zmanjševanje tumorske mase. Ker pa danes 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. Predstavniki te skupine so *karcinomski antigen 15-3 - CA 15-3* (označevalec za rak dojke), *mucinski karcinomski antigen - MCA* (označevalec za rak dojke), *karcinomski antigen 125 - CA 125* (označevalec za rak jajčnikov), *karcinomski antigen 19-9 - CA19-9* (označevalec za gastrointestinalne tumorje), ter *prostatični specifični antigen - PSA* (označevalec za rak prostate).

Posebni serumski proteini

Med posebne serumske proteine uvrščamo različne proteine. Med bolj znanimi je *feritin* (povišane koncentracije pri bolnikih z akutno levkemijo, limfomi - posebej Hodgkinovimi limfomi, rakom pljuč, jeter in prostate), *tiroglobulin* (koncentracije so izrazito visoke pri bolnikih z dobro diferenciranim folikularnim - redko anaplastičnim rakom ščitnice). *beta-2-mikroglobulin* (povišane serumske koncentracije pri bolnikih z rakom pljuč, dojke, trebušne slinavke, širokega črevesa in danke, limfomi in kronično limfatično levkemijo -KLL), ter *S-100 protein* (posebno vlogo naj bi imel kot napovedni dejavnik in za spremljanje zdravljenja pri bolnikih z malignim melanomom).

Skupina različnih tumorskih označevalcev

Ta skupina zajema označevalce, katerih nastanek izredno dobro spremlja spremembe v hitrosti proliferacije celic. To je heterogena skupina označevalcev, ki niso specifični za posamezne tumorje, ampak na splošno opozarjajo na možnost obstoja maligne bolezni. V to skupino uvrščamo *poliamine* (spermin, spermidin in putrescin so dokazali v povišanih koncentracijah v urinu, kadar je šlo za hitro nadomeščanje celic določenega tkiva z novimi), *nukleozide* (dimetilgvanozin in pseudouridin sta komponenti RNA, ki se enako kot poliamini izločata v cirkulacijske sisteme v večjih količinah, kadar gre za povečano celično proliferacijo) in *tkivni polipeptidni antigen - TPA* (ki je prav tako nespecifičen označevalec hitre delitve celic).

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 odločanju o zdravljenju. Poleg tega lahko kombiniramo več tumorskih označevalcev in s tem dosežemo večjo specifičnost ali senzitivnost pri spremljanju posamezne 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 in 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 in od vrste označevalca, ki ga spremljamo), ter po končanem zdravljenju. Tumorske označevalce moramo pri bolnikih spremljati daljši čas tudi po končanem zdravljenju, najboljše ob rednih polletnih ali letnih kontrolnih pregledih. Tako bomo lahko tudi pri bolnikih, ki ne bodo imeli kliničnih znakov bolezni, pravočasno odkrili njeno ponovitev. Iz posamičnih določitev 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 niso spremenile ob napredovanju ali regresiji bolezni (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 tumorski označevalci določijo pred začetkom zdravljenja, in da se ugotovi, ali jih je smiselno spremljati pri določenemu bolniku.

Literatura

- 1 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.
- 2 Squire J, Phillips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.
- 3 Malkin A. Tumor markers. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 196-206.
- 4 Novaković S, Krošl G, Plesničar S. Prognostic value of a mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA) in patients with breast carcinoma. *Tumor Diagn Ther* 1989; 10: 136-41.
- 5 Novaković S, Marolt F, Serša G. The use of MCA and CEA in prostatic cancer follow-up. *Radiol Jugosl* 1990; 24: 417-21.
- 6 Novaković S, Serša G, Krošl G, Plesničar S. CEA, MCA and CA 125 tumor markers in pregnant women. *Radiol Jugosl* 1990; 24: 79-84.

- 7 Novaković S, Serša G. Tumor markers in clinical oncology. In: Benulič T, Serša G, Kovač V, eds. *Advances in Radiology and Oncology*. Ljubljana: Radiologia Iugoslavica, 1992: 214-20
- 8 Jezeršek B, Červek J, Rudolf Z, Novaković 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.
- 9 Eissa S, Shoman S, eds. *Tumor markers*. London: Chapman & Hall, 1998: 406.
- 10 Rubin P, ed. *Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993: 791.