

---

# UPORABA TUMORSKIH OZNAČEVALCEV V ONKOLOGIJI

*Srdjan Novaković*

## Uvod

Organi in tkiva v organizmu se obnavljajo z nadomeščanjem odmrlih celic s slabo diferenciranimi prekurzorskimi (matičnimi) celicami, ki so sposobne proliferacije in nadaljnje diferenciacije. Med procesom diferenciacije te celice izgubijo sposobnost hitre delitve in migracije ter razvijejo za organe in tkiva značilno morfologijo in funkcionalnost. Večina malignih bolezni verjetno nastane tako, da prekurzorske (matične) celice nekoliko spremenijo svojo razvojno pot in se maligno spremenijo (transformirajo) pod vplivom bioloških, kemijskih ali fizikalnih agensov. Sam proces preobrazbe celic se imenuje karcinogeneza, agensi, ki ga sprožajo, pa karcinogeni agensi. Tarča delovanja karcinogenih agensov je na prvem mestu celična DNA. Še posebej so pomembne mutacije tistih genov, ki nadzorujejo rast in delitev celic (p53, ras). Kot rezultat maligne spremembe opazamo spremembe v morfologiji, fiziologiji in vedenju celice. Razlike med normalnimi in maligno spremenjenimi celicami poskušamo uporabiti za dokazovanje navzočnosti malignega procesa oz. malignih celic. Snovi, ki jih pri tem spremljamo, pa imenujemo tumorski označevalci. Glede na to, da se tumorske celice razlikujejo od normalnih na različnih ravneh (kot smo že prej omenili), se tudi tumorski označevalci med seboj razlikujejo in predstavljajo relativno širok pojem, ki poleg različnih snovi zajema tudi stanja ali procese v celicah. Takolahko na primer kot tumorske označevalce uporabimo podatke o navzočnosti produktov onkogenov v celicah, o navzočnosti ali odsotnosti produktov tumorskih supresorskih genov ali podatke o DNA plodnosti celic in recimo deležu celic v fazi S celičnega ciklusa (stopnja proliferacije). Na osnovi napisanega je jasno, da imajo različna področja različne tumorske označevalce: molekularna biologija ima "svoje" tumorske označevalce, imunohistokemija "svoje", fiziologija "svoje" in tako naprej.

Ustaljena definicija v klinični onkologiji s pojmom tumorski označevalci opredeljuje 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 in/ali v tkivnih pripravkih. Tumorski označevalci so lahko bodisi novosintetizirane snovi (neznačilne za celice v zdravem organizmu) ali snovi, ki so normalno navzoče v organizmu, vendar v veliko nižjih koncentracijah. Teoretično lahko določitve tumorskih označevalcev uporabljamo kot dodaten podatek k natančnejši diagnozi in prognozi, lahko jih uporabljamo za približno ocenjevanje velikosti tumorske mase ali za zgodnje odkrivanje (napovedovanje) ponovitve bolezni, preden postane ta klinično opazna.

### **Določanje tumorskih označevalcev**

Tumorski označevalci so v telesnih tekočinah navzoči v nizkih koncentracijah in je za njihovo dokazovanje (določanje) potrebna visoko senzitivna (občutljiva) tehnologija. Tehnike, ki jih danes uporabljamo, so več ali manj zasnovane na istem principu - to je določanju kompleksov antigena in protiteles. Najbolj razširjene tehnike so radioimunska metoda, encimskoimunska in luminimetrično-imunska metoda, ki se med seboj razlikujejo po spojini, ki je vezana na detekcijska protitelesa, in po načinu detekcije nastalih kompleksov. Vse našteje metode so prilagojene za dokazovanje izredno nizkih koncentracij antigena v vzorcu, tako da ni velikih razlik v njihovi senzitivnosti (občutljivosti) za dokazovanje tumorskih označevalcev ni. Specifičnost metod je odvisna od kvalitete protiteles ter od specifičnosti protiteles za posamezen antigen oziroma tumorski označevalec. Do danes še niso odkrili antigenske strukture, ki bi bila navzoča samo v tumorskih celicah, kar pomeni, da protitelesa proti posameznim tumorskim označevalcem lahko navzkrižno reagirajo tudi z drugimi molekulami. Zaradi tega ne moremo govoriti o 100% specifičnem označevalcu in metodi za spremljanje navzočnosti tumorskih celic in moramo pri vrednotenju rezultatov imeti vedno v mislih, da ni samo maligna bolezen vzrok za povišane vrednosti tumorskih označevalcev, ampak da obstaja več dejavnikov, ki vplivajo na njihovo koncentracijo.

### **Senzitivnost in specifičnost tumorskih označevalcev**

Razvoj molekularne genetike in biotehnologije omogoča izolacijo izredno čistih in omejenih antigenskih struktur. Po zaslugi teh dognanj je danes mogoče:

---

- 
- (1.) selektivno izbrati strukture, ki se v večini pojavljajo v malignem tumorskem tkivu in so le redko prisotne v normalnih ali benignih tkivih
  - (2.) ter pridobiti zadostne količine čistih antigenskih struktur za imunizacijo in tvorbo protiteles.

Čim bolj čista in čim manjša je namreč antigenska struktura, tem bolj specifična so protitelesa, kar je predpogoj za omejevanje neželenih navzkrižnih vezav s podobnimi antigenskimi strukturami. Kljub temu še dandanes ne poznamo antigenske strukture, ki bi bila uporabna kot idealen tumorski označevalec in bi bila navzoča samo v tumorskem tkivu. Idealen tumorski označevalec naj bi imel naslednje lastnosti:

- navzoč samo v tumorskih celicah;
- značilen za organ in vrsto tumorja;
- določljiv v serumu vseh bolnikov z istim tipom tumorja;
- določljiv v serumu na samem začetku razvoja tumorja;
- serumske koncentracije sledijo dinamiki rasti tumorske mase.

Navzočnost takšnega označevalca v telesnih tekočinah bolnika bi bila vedno povezana z določeno maligno boleznijo in njeno razširjenostjo. Ker so tumorski označevalci, ki jih danes uporabljamo, pogosto navzoči v telesnih tekočinah zdravih ljudi ali bolnikov z nemalignimi boleznimi, določamo uporabnost tumorskega označevalca oz. metode za vrsto rakaste bolezni s pojmom senzitivnosti in specifičnosti.

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

**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 ljudi, ki nimajo določene maligne bolezni in imajo normalen nivo označevalca (Tabela 1). To pomeni, da je označevalec tem bolj specifičen, čim manj je navzoč pri ljudeh brez določene vrste tumorja oz. čim manj je lažno pozitivnih določitev.

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

Kadar je pri isti vrsti maligne bolezni možno določiti več označevalcev, lahko s kombinacijo le-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 opazno 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 bHCG (humani horio-gonadotropin) in AFP (alfa fetoprotein) za neseminomske

---

testikularne 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%. S kombinacijo obeh označevalcev torej lahko sledimo 95% bolnikov z neseminomskim testikularnim tumorjem; če bi se odločili za en sam označevalec, pa bi lahko sledili le 60% bolnikom.

Do sedaj smo govorili o specifičnosti in senzitivnosti označevalcev za posamezno vrsto tumorja. Lahko pa tumorske označevalce uporabljamo za dokazovanje (potrditev) navzočnosti malignega procesa na splošno, kar pomeni, da nas ne zanima, za kakšno vrsto tumorske bolezni gre, ampak nas zanima le potrditev, ali pri bolniku obstajarakasta 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.

## **Uporaba tumorskih označevalcev**

Teoretično mogoča uporaba tumorskih označevalcev v klinični ekologiji je široka vendar 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.

---

### ***D) ZA SPREMLJANJE BOLEZNI***

#### **1.) določanje v telesnih tekočinah**

- a) kot presejalna metoda;
- b) diagnostika v dvomljivih primerih
- c) spremljanje razširjenosti bolezni
- d) spremljanje odgovora na zdravljenje
- e) zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni

#### **2.) imunoscintigrafija in limfoscintigrafija**

---

---

### **3.) imunohistokemija**

- a) odločanje o malignosti/benignosti procesa
- b) diferencialna diagnostika tipa tumorja
- c) subklasifikacija tumorja

## ***II) ZA ZDRAVLJENJE***

### **1) direktna citotoksičnost specifičnih monoklonskih protiteles (MoAb)**

- a) vezava komplementa na specifična MoAb
- b) vezava citotoksičnih celic na specifične označevalce-receptorje

### **2) vezava zdravil na specifična MoAb**

### **3) vezava toksinov na specifična MoAb**

### **4) vezava radioaktivnih izotopov na specifična MoAb**

### **5) inhibicija receptorjev za rastne faktorje.**

---

Večino označevalcev uporabljamo predvsem v diagnostične namene to je za spremljanje dinamike tumorske bolezni, spremljanje odgovora na terapijo, zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni ali kot dodatno informacijo za potrditev diagnoze. Dosedanjih označevalcev zaradi njihovih pomanjkljivosti ne uporabljamo kot presejalno metodo za odkrivanje primarnih tumorjev. Poleg tega vseh označevalcev ne uporabljamo z istim namenom, nekateri so namreč bolj primerni za spremljanje dinamike bolezni, medtem ko so drugi bolj pripravljeni za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni. Za lažjo interpretacijo rezultatov je potrebno napraviti več določitev tumorskih označevalcev v različnih stadijih bolezni, ter spremljati gibanje njihovih koncentracij. Pri tem ne smemo pozabiti na biološko razpolovno dobo, ki predstavlja tisti čas, v katerem se prvotna koncentracija zmanjša za polovico (seveda brez nadaljnje tvorbe). To praktično pomeni, da pri bolniku z visokimi izhodiščnimi koncentracijami označevalcev ne smemo pričakovati, da se bodo le-te takoj zmanjšale po uspešni terapiji, ampak moramo upoštevati biološki razpolovni čas za določen označevalec in šele potem oceniti uspeh terapije. Biološki

---

---

razpolovni čas tumorskih označevalcev je različen in se giblje od dveh tednov do nekaj mesecev.

Poleg navedenega nam lahko tumorske označevalce uporabljamo tudi kot prognostične dejavnike. Spremljanje maligne bolezni pred in med terapijo ter po njej in skrbna obdelava podatkov, nam lahko povesta veliko o agresivnosti tumorja in s tem o prognozi bolnika. Na splošno velja, da so izredno visoke koncentracije tumorskih označevalcev slab prognostični faktor.

### **Razdelitev tumorskih označevalcev**

Tumorske označevalce lahko razdelimo na več načinov: po kemični strukturi, po mestu nastanka, po vrstah tumorskih bolezni, za katere so značilni, in tako naprej. Najpogosteje uporabljena razdelitev poskuša strniti njihove biokemične lastnosti, mesto nastanka ter funkcionalnost. Po tej razdelitvi ločimo naslednje tumorske označevalce:

- onkofetalni proteini;
- hormoni ali karcinoplacentarni antigeni;
- encimi;
- tumor-spremljajoči antigeni;
- skupina mešanih 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 vnovičnega delovanja nekaterih genov, ki nadzirajo rast celic in so neposredno v povezavi z malignim procesom.

*Karcinoembrionalni antigen (CEA)* je značilen predstavnik te skupine in eden od najdlje znanih tumorskih označevalcev. To je glikoprotein z molekularno maso okrog 200 kD, ki so ga prvič izolirali iz ekstrakta tkiva črevesnega adenokarcinoma. Med embrionalnim razvojem nastaja v epitelijskih celicah gastrointestinalnega trakta, jeter in pankreasa. Takoj po odkritju so menili, da

---

gre za idealen tumorski označevalec za kolorektalne karcinome, vendar se je hitro izkazalo, da je CEA navzoč tudi v nekaterih normalnih tkivih, bolezensko spremenjenih tkivih nemalignega izvora in v tkivih drugih malignih tumorjev.

Poleg bolnikov s kolorektalnimi karcinomi lahko povečane serumske koncentracije zasledimo tudi pri: hudih kadilcih, pri bolnikih z bronhitisom, gastritisom, duodenalnim ulkusom, jetrnimi okvarami, pankreatitisom, polipi širokega črevesa in rektuma in tako naprej. Med bolniki z drugimi malignimi boleznimi bi našli bolnike s karcinomom pankreasa, pljuč, dojke, želodca, karcinomom ščitnice, ovarijskim in endometrijskim karcinomom.

CEA je kljub pomankljivostim pomemben označevalec za spremljanje bolnikov s kolorektalnim karcinomom. Poleg tega je to označevalec, ki ga lahko uporabljamo za spremljanje različnih vrst tumorjev s posebnim poudarkom na karcinomu dojke, ovarija, pankreasa, pljuč in jeter.

*Alfa fetoprotein (AFP)* poznamo enako dolgo kot CEA. Odkrili so ga leta 1963 v serumu mišk s hepatocelularnim karcinomom. To je glikoprotein z molekulsko maso okrog 70 kD, ki med embrionalnim razvojem nastaja v rumenjaskovi vrečki, celicah epitelija gastrointestinalnega trakta in jeter.

Povišane serumske koncentracije AFP pri odraslih zasledimo pri akutnem virusnem hepatitisu, jetrni cirozi, obstruktivnemu ikterusu in pri nekaterih malignih boleznih, kot so karcinom pankreasa, pljuč in želodca. Poseben pomen ima za spremljanje bolnikov s hepatocelularnim karcinomom, kjer kaže približno 80% specifičnost, ter pri spremljanju bolnikov z neseminomskimi testikularnimi tumorji (specifičnost 60%).

### ***Hormoni ali karcinoplacentalni antigeni***

To so proteini, ki nastajajo v placenti med nosečnostjo (večina testov za zgodnje odkrivanje nosečnosti temelji na določanju tega hormona) in so pri odraslih prisotni le izjemoma. Najbolj znan predstavnik te skupine je *horiogonadotropin* ( $\beta$ HCG), protein z molekulsko maso okrog 45 kD. Povečane serumske koncentracije  $\beta$ HCG lahko zasledimo skoraj pri vseh bolnicah s tumorji



---

placentalnega izvora (horiokarcinomi) in pri bolnikih z neseminomskimi testikularnimi tumorji.  $\beta$ HCG ima zelo kratek razpolovni čas v serumu (36-48 ur) in je zato uporaben za spremljanje odziva na terapijo ter za prognozo. V kombinaciji z AFP je  $\beta$ HCG odličen označevalac za spremljanje neseminomskih testikularnih tumorjev, saj je v primeru, da sta serumski koncentraciji obeh označevalcev normalni, verjetnost, da bomo dosegli celotno remisijo kar 90%. Rahlo povečane vrednosti tega označevalca lahko zasledimo tudi pri bolnikih s karcinomom dojke ali širokega črevesja.

### ***Encimi***

Kot tumorske označevalce lahko uporabljamo tudi nekatere encime, katerih povečana tvorba je rezultat malignega procesa v organizmu. *Prostatična kislja fosfataza* je encim, ki nastaja v normalnem tkivu prostate. Povečane serumske koncentracije zasledimo pri bolnikih s karcinomom prostate in to po navadi pomeni napredujočo stopnjo bolezni, ko tumor preraste kapsulo prostate.

*Alkalna fosfataza* obstaja kot vrsta izoencimov, ki nastajajo npr. v jetrih, kosteh ali v placenti. Povečanje serumskih koncentracij pri bolnikih z maligno boleznijo po navadi pomeni, da so se metastaze razširile v jetra in/ali kosti.

*Nevronsko specifična enolaza (NSE)* je glikolitični encim, ki je sestavljen iz dveh podenot imenovanih a in g. Izooblika g/g nastaja v nevronih in neuroendokrinih celicah. Povečana tvorba encima je lahko povezana z razvojem nevroblastoma, drobnoceličnega karcinoma pljuč ali medularnega karcinoma ščitnice. NSE je torej označevalec, katerega serumske koncentracije so pogosto povečane pri bolnikih s tumorji neuroendokrinega izvora.

Od ostalih označevalcev v tej skupini bi omenil še *laktat-dehidrogenazo (LDH)*, ki je pogosto povečana v serumu bolnikov z limfomi in *gama-glutamil transpeptidazo (GGT)*, ki naj bi bila kazalnik jetrne obstrukcije (npr. zaradi navzočnosti metastaz).

---

## ***Tumor-spremljajoči antigeni***

To je heterogena skupina označevalcev, ki zajema različne membranske strukture tumorskih celic. Sodobna tehnologija uporablja možnost tvorbe specifičnih monoklonskih protiteles proti določeni antigenski strukturi, ki je čim bolj značilna za določene tumorske celice. Zato so označevalci v tej skupini bolj specifični za vrsto tumorja kot ostali in pogosto njihove serumske koncentracije bolj natančno kažejo rast ali zmanjševanje tumorske mase. Ker pa dandanes še vedno ne poznamo antigenske strukture, ki bi bila strogo specifična samo za tumorske celice, so tudi ti označevalci pogosto navzoč v zdravem tkivu in tudi pri nemalignih boleznih. Serumske koncentracije pri bolnikih s tumorji pa so statistično značilno večje.

*Karcinomski antigen 15-3 (CA 15-3)* je karbohidratni antigen z molekularno 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 in je pogosto navzoč v izločkih zdravih odraslih ljudi. Povečane serumske koncentracije tega označevalca zasledimo predvsem pri bolnicah s karcinomom dojke, vendar je nivo označevalca lahko povečan tudi pri drugih malignih boleznih, kot je karcinom pljuč, pri gastrointestinalnih tumorjih, karcinomu prostate, ovarijskem karcinomu in karcinomu cerviksa. Na nivo CA 15-3 v serumu lahko vpliva tudi navzočnost nekaterih netumorskih boleznih dojke in seveda benignih tumorjev dojke, vendar v takih primerih serumska koncentracija le redko preseže 40 U/ml.

*Mucinski karcinomski antigen (MCA)* je označevalec, ki je značilen za karcinom dojke. Specifičnost MCA za karcinom dojke z mucinsko komponento je več kot 80% senzitivnost pa okrog 70%. Pri odraslih MCA nastaja v normalnem epiteliju dojke, ledvic, endometrija, uretre in prostate. Povečane serumske koncentracije MCA lahko zasledimo tudi pri bolnikih z drugimi malignimi tumorji epiteljskega izvora. MCA je ne le dober označevalec za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni pri bolnicah s karcinomom dojke, ampak tudi za spremljanje dinamike bolezni in odziva na terapijo. Zanimivo je, da so serumske koncentracije tega označevalca v 57.2% primerov povečane med nosečnostjo, v tretjem trimesečju pa so lahko povečane kar v 100% primerov.

---

---

*Ovarijski cistadenokarcinomski antigen (OCA)* so sprva opisovali kot specifičen označevalec za ovarijski karcinom. Povišane serumske koncentracije lahko zasledimo tudi pri manjšem odstotku bolnic s karcinomom cerviksa, karcinomom dojke ali pri bolnikih s karcinomom kolona.

*Karcinomski antigen 125 (CA 125)* je značilen označevalec za ovarijski karcinom. To je glikoprotein z molekulsko maso okrog 200 kD, ki nastaja pri več kot 80% bolnic z nemucinoznim epitelijskim ovarijskim karcinomom. Med embrionalnim razvojem CA 125 nastaja v celoskem epiteliju, Müllerjevih vodih, epitelnih celicah pleure, perikarda in peritoneja. Pri odraslih je CA 125 navzoč v cervikalni sluznici in pljučnem parenhimu, zanimivo pa je, da ne nastaja v zdravem ovarijskem tkivu. Poleg bolnic z ovarijskim karcinomom najdemo povečane strumske koncentracije CA 125 tudi pri bolnicah z benignimi in malignimi ginekološkimi boleznimi (endometrioza, ovarijske ciste, endometrijski karcinom, karcinom cerviksa) in tudi pri nekaterih bolnikih z neginekološkimi malignimi boleznimi, kot so karcinom pljuč in karcinom prostate.

*Karcinomski antigen 19-9 (CA19-9)* je karbohidratni antigen, ki je pogosto povečan v serumu bolnikov z gastrointestinalnimi tumorji. Nekoliko bolj specifičen naj bi bil za karcinom pankreasa in jeter, pogosto pa so serumske koncentracije CA 19-9 povečane pri bolnikih s karcinomom rektuma, kolona, želodca in z ovarijskim karcinomom.

*Prostatični specifični antigen (PSA)* je 30 - 40 kD velik protein, ki so ga prvič izolirali iz ekstrakta tkiva prostate in semenske tekočine. Označevalec je visoko specifičen za karcinom prostate in njegove serumske koncentracije zelo dobro spremljajo velikost tumorske mase pri bolnikih z adenokarcinomom prostate. Zaradi visoke senzitivnosti in izredno dobre korelacije s tumorsko maso uporabljamo za spremljanje bolnikov s karcinomom prostate pogosteje PSA kot prostatično kislino fosfatazo. Žal metode ne moremo uporabljati kot presejalno metodo, zaradi navzočnosti PSA pri bolnikih s hipertrofijo prostate in pri nekaterih bolnikih s karcinomom dojke.

---

## ***Skupina različnih tumorskih označevalcev***

Ta skupina zajema označevalce, ki s svojo tvorbo izredno dobro spremljajo 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 uvrščamo poliamine, nukleozide in tkivni polipeptidni antigen (TPA).

*Poliamini* kot spermin, spermidin in putrescin so produkti, ki so jih dokazali v povečanih koncentracijah v urinu, kadar je šlo za hitro nadomeščanje celic določenega tkiva z novimi. *Nukleozida* kot dimetilgvanozin in psevdouridin 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 ravno tako nespecifičen označevalec (kaže, da je identičen s citokeratinom) hitre delitve celic.

## **Zaključek**

Uporaba tumorskih označevalcev za spremljanje dinamike maligne bolezni je danes uveljavljena in marsikdaj nenadomestljiva onkološka laboratorijska metoda. Tumorski označevalci so zanesljivi predvsem za spremljanje odziva na zdravljenje, ter za zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni (pred pojavom kliničnih znakov bolezni). Zaradi določenih pomankljivosti niso uporabni kot presejalna metoda oz. kot edino diagnostično sredstvo, so pa zato v kombinaciji z drugimi diagnostičnimi metodami pomemben podatek za postavitev diagnoze in pri odločanju o zdravljenju. Poleg tega lahko določitev tumorskih označevalcev kombiniramo in s tem dosežemo večjo specifičnost ali senzitivnost za spremljanje posamezne vrste maligne bolezni. Preprostost in neinvazivnost metode za določanje tumorskih označevalcev omogočata sledenje bolezni tudi pri zelo oslabiljenih bolnikih, pri katerih druge bolj agresivne metode ne pridejo v poštev.

Zaradi individualnih razlik v vsebnosti posameznih označevalcev v serumu priporočamo večkratno določanje označevalcev ter spremljanje gibanja serumskih koncentracij. Idealno bi bilo, če bi nivo označevalcev vsakemu

---

---

bolniku določili pred terapijo, nekajkrat med terapijo (odvisno od vrste terapije, vrste maligne bolezni ter od vrste označevalca, ki ga spremljamo) ter po končani terapiji. Tumorske označevalce moramo pri bolnikih spremljati tudi med remisijo bolezni, in sicer ob rednih polletnih ali letnih kontrolnih pregledih. Kadar sledenje ni izvedljivo točno po optimalnem časovnem načrtu, lahko tudi iz posamičnih določitev sklepamo o navzočnosti oz. razširjenosti tumorske bolezni, vendar le v primeru, če so serumske koncentracije označevalcev močno povečane.

### ***Priporočena literatura***

1. Hill R.P., Tannock I.F. Introduction: cancer as a cellular disease. In: Tannock I.F., Hill R.P., eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 1- 4.
2. Squire J., Philips RA. Genetic basis of cancer. In: Tannock I.F., Hill R.P., eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992: 41-60.
3. Malkin A. Tumor markers. In: Tannock I.F., Hill R.P., 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* 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 Letters* 1996; **110**: 137-44.