

## VAŽNOST TUMORSKIH BILJEGA U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU MALIGNIH BOLESTI

VESNA ŽIŽIĆ<sup>1</sup>, IRENA LINARIĆ<sup>1</sup>, JASNA OBULJEN<sup>1</sup>, VLATKA BRUMEN<sup>2</sup>, MELITA NAKIĆ<sup>1</sup>

*U dijagnostici malignih tumora, među ostalim dijagnostičkim postupcima značajno mjesto ima i određivanje tumorskih biljega u krvi. Tumorski biljezi predstavljaju veliku heterogenu skupinu bioloških tvari koje stvaraju same stanice tumora ili ih stvaraju stanice organizma kao metabolički ili imunološki odgovor na tumorski rast. Budući da gotovo za svaki maligni tumor postoji jedan ili više pogodnih biljega, važno je znati koji će biljeg biti upotrebljen u koju svrhu, da li za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu, za ocjenu terapijskih postupaka, za poboljšanje prognostičkog predviđanja ili za dokazivanje relapsa bolesti. Tumorski biljezi koji se primjenjuju u kliničkoj onkologiji nisu "idealni", koriste se kao dodatni parametar za procjenu prognoze bolesti, praćenja učinka terapije bolesnika, ali nažalost, još nisu učinkoviti u probiranju zbog nedovoljnog izlučivanja u početnoj fazi rasta tumora. Za tumorske je biljege mnogo važnije praćenje relativnoga koncentracijskoga trenda umjesto uspoređivanja apsolutne vrijednosti s "cut off" vrijednošću koja odvaja normalne od povišenih vrijednosti. Samo se nekoliko tumorskih biljega po svojim značajkama približava statusu "idealnog", pa se mogu koristiti za probiranje ili primarnu dijagnozu.*

Deskriptori: TUMORSKI BILJEG, MALIGNI BOLESTI

### UVOD

Jedan od značajnih zdravstvenih problema sigurno predstavljaju i maligne bolesti. Kao rezultat stalnog napretka u istraživanju malignih bolesti, te razvojem osjetljivih metoda *in vitro* dijagnostike pronađeno je mnogo spojeva koje sintetiziraju ili sintezu induciraju tumorske stanice. Značajna karakteristika malignih tumora je njihov rast koji nije pravodobno spriječen staničnim regulatorima. Takav nekontrolirani rast praćen je stvaranjem niza spojeva, prije svega proteina, proteida od kojih neki imaju izraženu enzimsku aktivnost, lipida i ostalih makro i niskomolekularnih spojeva koji se u pravilu ne nalaze u zdravih osoba. Stvaraju ih same tumorske stanice ili nastaju kao sekundarna posljedica

djelovanja tumora na okolno tkivo. Ti se spojevi luče u cirkulaciju ili druge tjelesne tekućine ili su prisutni kao antigeni na površini stanica (1). Stoga, tumorski biljezi predstavljaju veliku heterogenu skupinu bioloških tvari koje se stvaraju kao metabolički ili imunološki odgovor na tumorski rast. Metaboličke promjene u malignim stanicama manifestiraju se kao:

- promjene u sintezi DNA:
  - pojačana sinteza DNA u staničnoj jezgri i mitohondrijima;
  - pojačana sinteza nukleotida;
  - poremećaj replikacije mitohondrijske DNA;
- promjene u sintezi RNA:
  - pojačana sinteza RNA;
  - pojava iRNA na onkofetalne proteine;
  - promijenjena metilacija RNA;
- promjene u metabolizmu proteina:
  - pojačana sinteza proteina;
  - promjena proteinskog sastava u stanici (fetalni proteini);
  - promjena proteina stanične jezgre;
  - pojačano otpuštanje proteolitčkih enzima (katepsin B);
  - promijenjena fosforilacija proteina;
- promjene u disanju i oksidativnoj fosforilaciji:
  - smanjen kapacitet disanja stanice;
  - promijenjen transport Ca;
  - pojačana aerobna glikoliza i povećane aktivnosti glikolitičkih enzima;
- promjene u staničnoj membrani:
  - promijenjen sastav stanične membrane i antigenska slika;

<sup>1</sup>Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Zavod za laboratorijsku dijagnostiku  
<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Škola Narodnog Zdravlja "Andrija Štampar"

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. Vesna Žižić, dipl. ing. med. bio.  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
10000 Zagreb, Klaićeva 16

- promijenjena aktivnost membranski vezanih enzima;
- smanjena adhezivnost stanica;
- gubitak inhibicije rasta.

Prvi tumorski biljeg otkriven je još 1846. godine (Bence-Jonasov protein, biljeg za plazmocitom), a u kliničku se praksu naziv uvodi tek razvitkom imunokemije. Danas je u dijagnostici malignih bolesti, pored ostalih dijagnostičkih postupaka, njihovo određivanje u krvi bolesnika postalo nezaobilazni dio rutinske prakse. Kvantitativno se mjere neinvazivnim *in vitro* postupcima. Određuju se histološkim, citološkim i imunokemijskim metodama kao što su enzimске (EIA-enzym immuno assay), fluorometrijske (FEIA-fluoro enzyme immuno assay), luminometrijske (LIA-luminometric immuno assay), a samo iznimno radiometrijskim metodama (RIA-radioimmuno assay).

Niz godina su naponi istraživača i kliničara usmjereni ka otkrivanju "ideal-

nog" tumorskog biljega koji će omogućiti dijagnozu primarne bolesti u simptomatskoj populaciji, prognozu primarne bolesti, kontrolu liječenja i rano otkrivanje relapsa primarne bolesti, te pretraživanje asimptomatske populacije na primarnu bolest. Da bi zadovoljio ovim kliničkim i dijagnostičkim zahtjevima, tumorski biljeg treba imati visoku specifičnost i osjetljivost, treba biti specifičan za organ, treba postojati uska povezanost između serumske koncentracije tumorskog biljega i stupnja bolesti ili veličine i/ili aktivnosti tumora, te treba imati pouzdanu prediktivnu vrijednost. Dosad ne postoje tumorski biljezi s gotovo 100%-nom dijagnostičkom osjetljivošću i 100%-nom dijagnostičkom specifičnošću, stoga većina cirkulirajućih tumorskih biljega nije prikladna za pretraživanje asimptomatskih bolesnika, a samo je rijetko prikladna za primarnu dijagnozu.

Zahtijeva se da testovi za tumorske biljege moraju imati osjetljivost veću od 50% i specifičnost veću od 95%. Najbolji tumorski biljeg odabire se prema izgledu tkz. ROC krivulje (engl. *Receiver opera-*

*ting characteristic curve*), koja prikazuje odnos između specifičnosti i osjetljivosti. Što je dobivena krivulja bliže gornjem lijevom kutu četverokuta (100%-na osjetljivost sa 100%-nom specifičnošću), to je veća mogućnost razlikovanja maligne bolesti od benigne bolesti referentne skupine. Dijagnostička osjetljivost i specifičnost tumorskog biljega ovisi i o izabranoj optimalnoj graničnoj vrijednosti (*cut off*) što predstavlja gornju granicu koncentracije tumorskog biljega u zdravoj populaciji ili u osoba s benignim bolestima. Pri tom je globalno pravilo, da je granična normalna vrijednost optimalna onda kada je broj lažno negativnih i lažno pozitivnih ishoda dijagnostičkog testa minimalan.

Danas je glavna primjena svih tumorskih biljega u praćenju progresije bolesti i odgovora na terapiju (kirurški zahvat i/ili radioterapiju, kemoterapiju ili hormonsku terapiju). U tom pogledu je važna kinetika, a ne individualne koncentracije tumorskog biljega. Promjene u koncentraciji tumorskog biljega čak i unutar referentnog raspona mogu biti

Tablica 1.  
Vrste tumora i primjena tumorskih biljega  
Table 1  
Type of tumor and use of tumor markers

Vrsta tumora/Type of tumor	Primaran biljeg/Use of markers	Sekundaran biljeg/Secondary markers
karcinom pluća/lung carcinoma		
SCLC	NSE	CEA
NSCLC	CYFRA 21-1	CEA
karcinom želuca/stomach carcinoma	CA 72-4	CA 19-9
karcinom pankreasa/pancreas carcinoma	CA 19-9	CEA
karcinom prostate/prostate carcinoma	PSA	PAP
karcinom jetre/liver carcinoma	AFP	CEA
karcinom testisa/testicle carcinoma	AFP, HCG	-
karcinom dojke/breast carcinoma	CA 15-3	CEA
karcinom kolona/colon carcinoma	CEA	CA 19-9
karcinom ovarija/ovarian carcinoma	CA 125	CA 72-4
karcinom štitnjače/thyroid carcinoma		
medularni/medullary	kalcitonin / calcitonin	CEA
diferencirani/differentiated	tiroglobulin / thyroglobulin	CEA
karcinom mokraćnog mjehura/bladder carcinoma	-	HCG, TPA
karcinom cerviksa/cervical carcinoma	SCC	CEA

klinički značajne. Promjene u koncentraciji tumorskog biljega kao odgovor na terapiju koreliraju dobro s promjenama u kliničkom stanju bolesnika (remisija ili progresija) (3). Po funkcionalnim svojstvima tumorski biljezi mogu biti antigeni, hormoni, bjelančevine, enzimi i izoenzimi, te metali (2). Mnogo je preciznija njihova podjela na:

- enzime - NSE-neuron specifična enolaza, aldolaze, izoenzimi alkaline fosfataze (AF), laktat dehidrogenaze (LDH), kreatin kinaze (CK-BB);
- hormone - humani horionski gonadotropin (HCG), kalcitonin, gastrin, hormon rasta, adenokortikotropni hormon (ACTH);
- onkofetalne antigene -  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), karcinoembrionalni antigen (CEA), tkivni peptidni antigen (TPA), karcinom antigen skvamoznih stanica (SCC);
- ugljikohidratne epitope koji se dijele na:
  - visokomolekularne mucine - CA 15-3, CA 125;
  - antigene krvnih grupa - sijalizirani derivat antigena krvne grupe (CA 19-9), te CA 72-4;
- proteine - imunoglobuline,  $\beta_2$ -mikroglobulin, C-peptid;
- molekularne biljege - koji obuhvaćaju:
  - onkogene - faktore rasta, receptore za faktor rasta, signalne proteine, transkripcijske faktore;
  - tumor supresor gene - p53, p16, BRCA 1;
- ostale tumorske biljege - estrogen i progesteron receptore, poliamine, metabolite kateholamina, sijalinsku kiselinu vezanu za lipide.

Različita su mišljenja o broju tumorskih biljega koje treba upotrijebiti u kontroli liječenja i praćenju primarne bolesti. Općenito prevladava mišljenje da zbog nedovoljne dijagnostičke specifičnosti i osjetljivosti tumorskih biljega treba koristiti najmanje dva tumorska biljega

(glavni ili primaran biljeg i sekundaran biljeg) kako je prikazano u tablici 1.

Do danas su otkriveni brojni tumorski biljezi, međutim relativno je mali broj onih koji imaju vrijednost u kliničkoj praksi: NSE,  $\alpha$ -fetoprotein, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4, HCG,  $\beta_2$ -mikroglobulin, feritin, citokeratinski fragment 19 (CYFRA 21-1), PSA (ukupan i slobodan), TPA, tiroglobulin, kalcitonin i antigen karcinoma pločaste stanice (SCC).

NSE je izoenzim glikolitičkog enzima enolaze koji katalizira pretvorbu 2-fosfoglicerata u fosfoenolpiruvat. U većim koncentracijama se nalazi u živčanim stanicama i stanicama neuroendokrinog porijekla. Povišene vrijednosti NSE u krvi upućuju na veće raspadanje stanica neuroendokrinog porijekla, pa se NSE danas koristi kao tumorski biljeg za neuroblastom, APUD-om, seminom i mikrocelularni tumor pluća i bronhija. NSE nije pogodan kao screening test zbog preniske kliničke osjetljivosti i nedovoljne specifičnosti, ali dobro korelira s kliničkim stadijem ili veličinom tumorske mase, prognozom bolesti te ima pouzdanu prediktivnu vrijednost (4). Određivanje koncentracije NSE u krvi pokazuje izvrsnu korelaciju s kliničkim odgovorom stoga je koristan kao prognostički faktor, 24-72 sata nakon prvog ciklusa kemoterapije dolazi do privremenog porasta NSE kao rezultata raspadaanja tumorskih stanica. Nakon toga slijedi brzi pad serumskih vrijednosti (unutar tjedan dana ili do kraja prvog ciklusa terapije). Tijekom remisije bolesti, 80-90% bolesnika ima normalne vrijednosti. Povišene vrijednosti su vezane uz relaps bolesti. Određivanjem NSE u likvoru povećava se osjetljivost tumorskog biljega, ali ne i specifičnost, jer njegova koncentracija raste i u raznim stanjima koja izazivaju ishemiju neurona (5). Povišene vrijednosti NSE (>15 ng/ml) se javljaju i u bolesnika s benignim plućnim bolestima, nađene su u cerebrovaskularnom meningitisu, diseminiranom encefalitisu, spinocerebralnoj degeneraciji, cerebralnoj ishemiji, cerebralnom infarktu, upalnim bolestima mozga, organskim epilepsijama, shizofreniji te Jakob-Creutzfeld-ovoj bolesti.

Feritin je u organizmu glavni protein koji služi za pohranu željeza u tkivima i u cirkulaciji ga nalazimo normalno u malim koncentracijama (ref. vrijednosti za djecu <1 godine je 7-200 ng/ml, a >1 godine 7-140 ng/ml). Molekula feritina je građena od različitog omjera dviju podjedinica H i L koje tvore 24-mernu proteinsku školjku. Svaka podjedinica ima posebna fizikalno kemijska svojstva; H (heavy, heart) podjedinica je odgovorna za feroksidaznu aktivnost koja je potrebna za ugradnju željeza u molekulu feritina (katalizira oksidaciju  $Fe^{2+}$ ); L (light, liver) podjedinica je daleko više zastupljena i njena funkcija je da stabilizira cijelu molekulu feritina. U serumu se nalazi i G podjedinica, za koju se smatra da nastaje iz L podjedinice procesom glikozilacije. Hiperferitinemija u malignim bolestima kao i u upalnim stanjima posljedica je povećanog stvaranja L-izoforme feritina pri čemu ne dolazi do promjene u koncentraciji željeza u organizmu (6). Feritin nije specifičan tumorski biljeg jer je njegova koncentracija u krvi povišena u aktivnoj fazi neuroblastoma, te u leukemijama i limfomima. Povišene vrijednosti u malignim bolestima vjerojatno nalazimo zbog aktivacije stvaranja proteina akutne faze. Smatra se da citokini iz makrofaga djeluju na transkripcijske gene za proteine akutne faze u jetrenim stanicama, te dolazi do povećanog stvaranja kako feritina tako i ostalih proteina akutne faze. Najnovija istraživanja pokazala su da se feritin izdvojen iz seruma oboljelih od neuroblastoma razlikuje od feritina iz tkiva po elektroforetskim karakteristikama. Takav feritin pokazuje različitu glikozilaciju što će se možda jednog dana moći koristiti i u dijagnostičke svrhe. Taj feritin utječe i na malignost samog neuroblastoma zbog toga što ima određene biološke utjecaje: priječi limfocitni odgovor na mitogene, funkciju T-limfocita, te fagocitnu i litičku funkciju granulocita.

$\alpha$ -fetoprotein je glikoprotein koji se normalno stvara u fetalnoj jetri, a nakon rođenja koncentracija u krvi mu se smanjuje, te se oko prve godine dosižu vrijednosti odrasle osobe čija koncentracija je gotovo nemjerljiva. Normalan je sastojak u krvi trudnica jer prolazi placentu. Pripada grupi onkofetalnih proteina. Pove-

ćana koncentracija upućuje na postojanje primarnog karcinoma jetre (>90% slučajeva), pa može poslužiti kao screening biljeg kod rizičnih skupina. U bolesnika sa tumorom jajnika, zametnih stanica i sa primarnim karcinomom testisa nalazimo njegove povećane koncentracije. U kombinaciji sa  $\beta$ -korionskim gonadotropinom koristi se za praćenje uspješnosti terapije u bolesnika sa primarnim karcinomom testisa (7). Pad koncentracije oba biljega potvrđuje potpunu resekciju ili uspješnu terapiju.

Blagi porast koncentracije  $\alpha$ -feto-proteina može se naći i kod nemalighnih oboljenja kao što su neonatalni i virusni hepatitis, bilijarna atrezija te kongenitalna tirozinoza. Humani korionski gonadotropin je glikoprotein koji je građen od  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice.  $\alpha$ -podjedinica strukturno je identična podjedinici LH, TSH, FSH hormona, dok je  $\beta$ -podjedinica imunološki različita, pa se ona određuje imunokemijskim metodama pri čemu nema unakrsne reakcije sa spomenutim hormonima. HCG stvaraju trofoblastične stanice placente. Povišene vrijednosti tog biljega nalazimo u krvi bolesnika sa trofoblastičnim tumorom (100%), tumora testisa (70%), jajnika te zametnih stanica. Poluživot serumskog HCG je oko 20 sati, a nakon odstranjenja tumora očekuje se ubrzani pad koncentracije. Visoke koncentracije biljega nakon provedene terapije loš su prognostički znak. Može biti povišen i kod nekih nemalighnih bolesti (ciroza jetre) ali i kod ovisnika o marihuani (3).

CEA (karcinoembrionalni antigen) je glikoprotein koji se normalno stvara u crijevima, jetri i pankreasu fetusa. Povišene vrijednosti nalazimo u bolesnika sa tumorom kolona, neuroblastomom, hepatoblastomom, tumorom zametnih stanica te u Wilmsovom tumoru. Nespecifičan je tumorski biljeg, koristi se za praćenje i prognozu bolesti. U bolesnika sa upalom jetre i gušterače CEA također može biti povišen. Serumske su koncentracije CEA u pušača više. Nije prihvaćen u pedijatrijskoj onkologiji (8).

PSA (prostata specifični antigen) je po svojoj građi glikoprotein a fiziološka uloga mu je održavanje sjemene tekućine u tekućem stanju, što omogućava pokre-

tljivost spermatozoida. Jedini je tumorski biljeg specifičan za organ, što znači da ga ne nalazimo ni u jednom drugom tkivu osim prostatičnom. PSA nije specifičan za tumor pa ga tako nalazimo u povišenim koncentracijama i kod benignih oboljenja prostate (9). PSA u cirkulaciji postoji u različitim molekularnim oblicima. Glavni imunoreaktivni oblik PSA u serumu udružen je s  $\alpha$ 1-antikimotripsinom te iznosi 60-90% ukupnog PSA u cirkulaciji. Slobodnog PSA (sPSA) u serumu ima 10-30%, on predstavlja enzimski neaktivan oblik i važan je parametar u diferencijalnoj dijagnozi bolesti prostate. Izračunom omjera sPSA/PSA omogućuje se bolje razdvajanje bolesnika s karcinomom prostate od bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate. Oboljeli od karcinoma prostate imaju manje koncentracije slobodnog PSA u cirkulaciji pa su time i njihovi omjeri manji, dok kod zdravih osoba i u benignih oboljenja prostate to nije slučaj (10). PSA je jedini tumorski biljeg koji se preporučuje raditi kao screening test kod muškaraca iznad 50 godina jer je njegova razina u krvi ovisna o veličini prostate i o postojanju malighnog tumora.

CA 125 (karcinom antigen 125) po svojoj je strukturi glikoprotein. Povišenu koncentraciju CA 125 u krvi nalazimo u žena s adenokarcinomom jajnika (u više od 80% slučajeva), ali i kod drugih malighnih oboljenja npr. uterusa, gušterače, jetre, dojke ili pluća. U benignim bolestima kao što su endometrioza, ovarijalne ciste a i tijekom menstruacije i trudnoće može se naći porast koncentracije CA 125 u krvi. Kao što je slučaj s većinom tumorskih biljega i ovaj ima najveću vrijednost kao parametar praćenja tijekom bolesti i uspješnosti terapije (11).

CA 15-3 (karcinom antigen 15-3) je visokospecifični tumorski biljeg za kliničko praćenje karcinoma dojke. Kod primarne dijagnoze osjetljivost testa je prilično niska (20-30%). Kao i većina tumorskih biljega nije organ specifičan, povišene koncentracije mogu se naći u oboljelih od karcinoma jajnika, pluća, prostate ali u nekim benignim oboljenjima (upala dojke i jajnika, ciroza jetre) (12).

CA 19-9 (karbohidratni antigen) je visokomolekularni mucin bogat ugljikohidratima i sastavna je komponenta mukoznih stanica gušterače, jetre i pluća. Kliničku važnost ima najviše kod karcinoma gušterače, čija koncentracija pokazuje dobru korelaciju s veličinom tumora. Kod gastrointestinalnog i kolorektalnog karcinoma koristi se kao sekundaran biljeg uz određivanje CEA, te se na taj način povećava dijagnostička osjetljivost. Izrazito visoke koncentracije CA 19-9 upućuju na hematogene metastaze, dok se umjereno povišene koncentracije mogu naći i kod nekih benignih oboljenja (akutni hepatitis, pankreatitis, cistična fibroza). Važno je napomenuti da oko 10% populacije genetski ne može stvarati CA 19-9 (13).

CA 72-4 (karcinom antigen 72-4) je glikoprotein, važan je u dijagnostici oboljelih od karcinoma želuca i kolona, ali ne i kod benignih oboljenja istih organa. Danas je biljeg izbora za karcinom želuca čija specifičnost je veća od 95%. Serumske vrijednosti dobro koreliraju sa stadijem bolesti. Zbog veće osjetljivosti zamjenjuje CA 125 kod mucinoznog ovarijalnog karcinoma (8). SCC (karcinom antigen skvamoznih stanica) otkriva ili potvrđuje skvamozne karcinome cerviksa uterusa, pluća i usne šupljine (specifičnost 95%). Koncentracija SCC antigena pada s uspješnim liječenjem, a kod progresije bolesti raste i do nekoliko mjeseci prije pojave kliničkih znakova. Može biti povišen i kod nekih nemalighnih oboljenja bubrega, pluća i jetre (3).

CIFRA 21-1 (citokeratinski fragment 19) je tumorski biljeg čija koncentracija je najčešće povišena u karcinomu pluća malih stanica, osobito u bolesnika sa skvamoznim karcinomom, te se koristi za praćenje takvih bolesnika (14).

$\beta_2$ -mikroglobulin nalazi se u niskoj koncentraciji u gotovo svim tjelesnim tekućinama (serum, mokraća, slina, likvor, amnijska tekućina). Smatra se da kontrolira aktiviranje T limfocita. Najvažnija primjena  $\beta_2$ -mikroglobulina je u dijagnosticiranju limfoma i leukemija. Povišene koncentracije mogu se naći i u bolesnika s nefropatijom, sistemskom amiloidozom i u različitim autoimunskim bolestima (14).

Kalcitonin (CT) je polipeptid, a proizvode ga parafolikularne (C stanice štitnjače). Izborni je biljeg za dijagnostičiranje i praćenje bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače. Povišena koncentracija kalcitonina u krvi može se naći i u bolesnika s bronhalnim i intestinalnim karcinoidom i plućnim karcinomom (14, 15).

Tiroglobulin (TG) je protein velike molekularne mase, osnovni je protein štitnjače čija fiziološka uloga je vezanje joda i skladištenje hormona trijodtirozina i tiroksina, te njihovih prekursora monojodtirozina i diiodtirozina. Tiroglobulin se koristi za praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nakon provedenih terapijskih postupaka. U bolesnika s folikularnim karcinomom štitnjače s metastazama u plućima i kostima nađene su značajno povišene koncentracije TG u krvi (15).

Procjena koncentracija i promjena u koncentracijama tumorskog biljega zahtijeva poznavanje čimbenika koji mogu utjecati (*in vivo*) ili interferirati (*in vitro*) s dobivenim rezultatima. Koncentracija tumorskog biljega ne ovisi samo o stupnju njegove ekspresije, sinteze, oslobađanja i izlučivanja, te proširenosti tumorske mase, već i o opskrbi tumora s krvlju, o katabolizmu tumorskog biljega, o načinu uzimanja i pohrane krvi, interakciji lijekova, o pušenju, o upotrijebljivoj metodi.

Zbog nedovoljne dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti glavna primjena svih tumorskih biljega je praćenje progresije bolesti i odgovora na primijenjenu terapiju. Stoga je međunarodno udruženje ISOBM (*International Society of Oncodevelopmental Biology and Medicine*) preporučilo kriterije za procjenu uspješnosti liječenja. Ako se koncentracija tumorskog biljega poveća 25% smatra se da se radi o progresiji bolesti. Pad koncentracije za više od 50% ukazuje na djelomičnu remisiju ali još uvijek nije definirana koncentracija tumorskog biljega koja bi ukazivala na potpunu remisiju bolesti.

#### ZAKLJUČAK

Desetljećima su napori istraživača i kliničara usmjereni traženju tumorskih biljega koji bi koristili za probiranje masovne populacije, a koji bi bili djelotvorni u otkrivanju malih *in situ* karcinoma kada bi probiranje postalo i ekonomski opravdano. Nažalost, samo se nekoliko tumorskih biljega po svojim značajkama približava statusu "idealnog". Zbog niske dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti, te loše prediktivne vrijednosti, većina tumorskih biljega nije prikladna za pretraživanje asimptomatskih bolesnika, a samo je rijetko prikladna za primarnu dijagnozu. Zbog nedostatka specifičnosti za organ, cirkulirajući tumorski biljezi nisu od koristi za lokalizaciju tumora (osim PSA i TG). Određivanje koncentracije više klinički jednako vrijednih tumorskih biljega je besmisleno. Novi tumorski biljeg treba zamijeniti s već dobro utvrđenim biljegom samo ako ima nedvojbeno bolji odnos između specifičnosti i osjetljivosti. Koncentracije tumorskog biljega koje pokazuju stabilno smanjenje nakon početka terapijskih postupaka su dokaz uspješnosti terapije. Istraživanja se i dalje nastavljaju i s obzirom na razvoj molekularne biologije, osjetljivih metoda "in vitro" dijagnostike, te povećanim razumijevanjem kancerogeneze, očekuje se da će biti pronađeni i prikladni tumorski biljezi za pojedina maligna oboljenja.

#### LITERATURA

1. Wagner C, Hossfeld KD. Analytical and diagnostic validity of tumor markers. *Onkologe* 1996; 2: 278-86.
2. Van Dalen A. The role of established tumour markers. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 527-8.
3. Šamija M. i sur. *Onkologija*, Medicinska naklada Zagreb, 2000.
4. Hann HL, Bombardieri E. Serum markers and prognosis in neuroblastoma: Feritin, LDH and NSE. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA, editors. *Neuroblastoma*. New York: Elsevier Science BV, 2000; 371-8.
5. Addennebi M, Baussen H, Hanallah L, Daldoul O, Ghanem A et al. The use of neuron specific enolase in the prognosis and follow up of neuroblastoma in children. *Tunisie Medicale* 2000; 18 (2): 106-8.

6. Ferreira Ch, Santambrogio P, Martin ME et al. H ferritin knockout mice model of hyperferritinemia in the absence of iron overload. *Blood* 2001; 88: 525-32.
7. Kellie S. Serum markers in tumour diagnosis and treatment. U: Pinkerton R, Plowman PN, ur. *Paediatric oncology*, London: Arnold Publishers, 2004; 169-86.
8. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A et al: Prognostic significance of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Onkology* 1999; 57: 55-62.
9. Irani J, Levillain P, Goujon JM et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: Correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997; 157: 1301-3.
10. Jung K, Meyer A, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol* 1998; 159: 1595-8.
11. Berek JS, Bast RC Jr: Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995; 76: 2092-6.
12. Peley G, Bezzegh A, Besznyak I et al: Correlation of biochemical tumor markers with conventional pathological features in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 1999; 14 (1): 49-51.
13. Cappelli G, Paladini S, D'Agata A. Tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer. *Tumori* 1999; 85: 19-21.
14. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48: 1151-9.
15. Lindblom A, Liljegren A. Tumor markers in malignancies. *BMJ* 2000; 320: 424-7.

*Summary*

THE IMPORTANCE OF TUMOUR MARKERS IN DIAGNOSTICS AND FOLLOW-UP OF MALIGNANT DISEASES

*V. Žižić, I. Linarić, J. Obuljen, V. Brumen, M. Nakić*

*Among other diagnostic procedures, the important role in tumour diagnostics is played also by the determination of tumour markers in the blood. Tumour markers represent a large heterogenous group of biological substances, created by the very tumorous cells or cells of the affected organism, as metabolic or immunologic response to the tumour growth. Whereas there exist one or more suitable markers for each tumour, it is important to know which marker will be used for what purpose, i. e. whether it will be utilized for diagnostic, differential diagnostic or therapeutic purposes, or for the improvement of the prognostics and recurrence establishment. Tumour markers that have been applied in clinical oncology are far from "ideal", but are useful as an additional parameter for the prognostic assessment and follow-up of the efficiency of therapeutic procedures. Regretfully, due to their non-selectivity in the initial phase of tumorogenesis, they still haven't proved their efficiency in screening procedures. When it comes to tumour markers, it is far more important to monitor their relative concentration trend rather than compare their absolute value with the "cut off", the latter being commonly used for the distinction of normal from increased values. Only a few tumour markers are close to be "ideal" and therefore may be used as screening or primary diagnostic tool.*

Descriptors: TUMOROUS MARKER, MALIGNANT DISEASES