

*Pregled literature*

## Tumorski markeri

Slavica Ristić<sup>1,2</sup>, Dragana Puhalo-Sladoje<sup>1,2</sup>, Dragana Tošović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Foča, Univerzitet Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>2</sup>Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Poslednjih 50 godina, kao rezultat stalnog napretka u istraživanju malignih bolesti, otkrivene su mnoge strukture na tumorskim ćelijama koje se ponašaju kao antigeni. To su makromolekule čija pojava i promene koncentracije ukazuju na genezu i rast malignih tumora i nazivaju se tumorskim markerima. Oni mogu biti strogo specifični, karakteristični samo za jedan tip tumora ili se mogu naći na malignim ćelijama različitih tumora. Često su prisutni i na normalnim ćelijama, bilo samo u pojedinim fazama razvoja ćelije (u embrionalnoj fazi), bilo u smanjenim količinama, ili prikriveni, tako da tek po otkrivanju postaju dostupni ćelijama imunog sistema. Ovi antigeni se nazivaju zajedničkim imenom tumor asocirani antigeni i nisu specifični samo za jedan tumor, već mogu da se javljaju na velikom broju maligno transformisanih ćelija, ali i na nekim normalnim ćelijama. Do sada je opisan veći broj tumor asociranih antigena koji su našli kliničku primenu. Mada još uvek nisu otkriveni tumorski markeri koji su visoko dijagnostički osetljivi i specifični i koji bi mogli da se koriste za otkrivanje karcinoma asimptomatske populacije, njihova pouzdanost u praćenju onkoloških bolesnika opravdava kliničku primenu.

**Cljučne riječi:** tumorski markeri, klinička primena

### Uvod

Uprkos velikom napretku u dijagnostici i terapiji, maligni tumori i dalje imaju lošu prognozu i predstavljaju veliki socijalno-medicinski problem. Oko 25% mortaliteta u Evropi i Severnoj Americi čine maligni tumori [1]. Kako je za lečenje malignih bolesti od presudnog značaja njihovo što ranije otkrivanje, ulažu se veliki naponi naučne zajednice kako bi se razvile dijagnostičke metode koje bi omogućile ranu dijagnozu

malignih tumora.

Takozvani „tumorski markeri“ su rezultat takvih napora. To su makromolekule čija pojava i promene koncentracije, na neki način, ukazuju na genezu i rast malignih tumora. Mogu biti karakteristični samo za jedan tip tumora ili se mogu naći na malignim ćelijama različitih tumora. Često su prisutni i na normalnim ćelijama, bilo samo u pojedinim fazama razvoja ćelije (u embrionalnoj fazi), bilo u smanjenim količinama, ili prikriveni, tako da

*Adresa autora:  
Prof. dr Slavica Ristić  
Medicinski fakultet Foča  
Studentska 5, 73300 Foča  
slavica\_ristic@live.com*

tek po otkrivanju postaju dostupni ćelijama imunog sistema.

Tumorski markeri mogu biti vezani za ćelijske membrane kada su dostupni analizi histohemijskim metodama; mogu biti sintetisani i ekskretovani od strane tumorskog tkiva, ili oslobođeni na mestu lize malignih ćelija; takođe, mogu biti produkovani i od strane drugih ćelija pod uticajem rasta malignog tumora i oslobođeni u telesnim tečnostima gde se mogu kvantifikovati.

Većina do sada otkrivenih tumorskih markera pripada tzv. tumor asociranim antigenima koji nisu specifični za jedan tumor već se javljaju kod velikog broja maligno transformisanih ćelija, ali i kod nekih normalnih ćelija.

Prisustvo i promene u koncentraciji tumorskih markera određuju se različitim metodama: imunohistohemijskom, kvantitativno imunohemijskom, lančanom reakcijom polimeraze (PCR), masenom spektrometrijom, a u novije vreme čipovima (genomika i proteomika). Metode protomike i genomike omogućavaju istovremeno praćenje profila ekspresije stotine proteina ili gena pri čemu je moguće otkriti nove signalne puteve uključene u kancerogenezu.

## Istorijat

Primena tumorskih markera započela je 1846. godine nakon otkrivanja Bence-Jones-ov proteina (BJP) u mokraći bolesnika sa multiplim mijelomom. U periodu od 1928. do 1963. godine primećeno je da vrednosti mnogih proteina rastu sa prisustvom malignih tumora pa su i korišćeni u dijagnostici pojedinih tumora [2].

Opšta primena tumorskih markera za praćenje bolesnika sa malignim tumorima počela je nakon otkrića  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) kao onkoproteina 1963. godine i karcinoembrionalnog antigena (CEA) 1965. godine [2,3].

Razvoj monoklonalnih antitela za imunohemijske metode 1975. godine omogućio je otkriće mnogih antigena koji potiču iz tumorskih ćelija, na primer ugljenohidratni antigeni CA 125 i CA 15-3, CA 72-4, CA 19-9. Sa napretkom molekularne genetike otkriveni su onkogeni i supresorni geni. Neki od njih su se pokazali kao korisni tumorski markeri, ras, C-erg-B2 i p53 [3].

## Opšti klinički značaj tumorskih markera

Idealni tumorski markeri sa kliničke tačke gledišta trebalo bi da budu visoko specifični, visoko senzitivni, organ specifični, tumor specifični i da njihova koncentracija korelira sa masom tumora.

Međutim, većina tumorskih markera ima nisku dijagnostičku specifičnost i za ogran i za tumor. Nalaze se u povišenim koncentracijama u krvi bolesnika sa različitim tumorima iste vrste tkiva, ali i u krvi bolesnika sa benignim bolestima i zdravih osoba. Mali broj tumorskih markera se približava statusu idealnog markera i može da se primeni za rano otkrivanje karcinoma i asimptomatske populacije ili za primarnu dijagnozu. Većina do sada otkrivenih markera korisna je u praćenju uspešnosti lečenja i ranom otkrivanju recidiva primarne bolesti ili metastaza.

Za dijagnozu i praćenje bolesnika sa malignim tumorima uobičajeno je i klinički opravdano da se određuju vrednosti primarnog i ukoliko postoji, vrednosti sekundarnog tumorskog markera. Merenje koncentracije više dijagnostički jednako vrednih tumorskih markera nije opravdano.

U praćenju progresije bolesti i odgovora na hiruški zahvat, radioterapiju, hemioterapiju ili hormonsku terapiju, veoma je važna dinamika promena koncentracije određenog tumorskog markera. Povećanje ili smanjenje koncentracije markera za 25% smatra se klinički značajnim. Promene koncentracije tumorskog markera kao odgovor na terapiju dobro koleriliraju sa promenama kliničkog stanja bolesnika (remisija ili progresija bolesti) i mogu ukazati na promene u ponašanju tumora i do šest meseci pre nego što se otkriju drugom dijagnostičkom metodom.

Učestalost merenja koncentracije tumorskog markera tokom lečenja zavisi od mnogih činilaca, pre svega od prirode tumora, poluzivota tumorskog markera i njegove početne koncentracije, vrste lečenja i odgovora na lečenje. Prema opštoj šemi učestalosti merenja koncentracije markera, merenja bi trebalo da se primenjuju: pre prve terapije, 2-10 dana nakon terapije, svaka tri meseca tokom prve i druge godine, svakih šest meseci tokom treće, četvrte i pete godine, pre svake promene terapije i ukoliko postoji sumnja na recidiv ili metastaze.

## Klasifikacija tumorskih markera na biohemijskoj osnovi

U tumorske markere se svrstavaju molekule koje proizvodi sam tumor i jedinjenja koja prate maligni tumor. Produkti koje proizvode tumori dele se na sintetizovane proizvode i metabolički aktivne supstance. U sintetizovane proizvode spadaju onkofetalni, ektopični i onkoplacentalni antigeni. Za dijagnozu tumora veoma su značajni onkofetalni antigeni, koji se normalno sintetišu u izvesnim ćelijama u toku embrionalnog i fetalnog razvoja. Kod zdravih odraslih osoba nalaze se u veoma niskim koncentracijama, dok se kod pacijenata sa malignim tumorima njihova koncentracija značajno povećava. Od ovih jedinjenja, karcinoembrionalni antigen (SEA) i alfa1-fetoprotein (AFP) ispoljavaju najveću dijagnostičku senzitivnost i specifičnost za određene tumore.

Izmenjeni metabolizam tumorskih ćelija uzrokuje sintezu izvesnih jedinjenja koji se formiraju u normalnim ćelijama. Radi se o tkz. ektopičnim proizvodima i to naročito o enzimima glikolize, biosinteze proteina i biosinteze nukleinskih kiselina. Ova jedinjenja imaju nisku specifičnost, što umanjuje njihovu dijagnostičku vrednost.

Izvesni tumori proizvode molekule koji se pod normalnim fiziološkim uslovima jedino stvaraju u placenti. To su onkoplacentalni sintetički proizvodi, od kojih najveći klinički značaj imaju humani horiogonadotropin (HSG) i specifični  $\beta$ -glikoprotein (SP1).

U proizvode koji prate tumore spadaju drugi serumski parametri i brojni proteini koji se formiraju kao sekundarni produkti. S obzirom da su manje specifični koriste se kao dodatni, fakultativni markeri, koji ukazuju na maligni proces i služe za praćenje oboljenja. Ovde spada feritin  $\beta$ -2-mikroglobulin [2-5].

**Biohemijske karakteristike i klinička primena tumorskih markera koji ispoljavaju najveću dijagnostičku senzitivnost i specifičnost za određene tumore**

### Tumorski antigeni

**$\alpha$ -fetoprotein (AFP)** je fetalni serumski protein.

Sastoji se iz polipeptidnog lanca i oko 4% ugljenih hidrata. Identifikovan je kao serumski protein 1956. godine, kao onkofetalni antigen 1963. godine a prvi put je opisan kao protein u vezi sa tumorom 1964. godine [6].

Sintetiše se u jetri, žučnoj kesi i još nekim delovima fetalnog gastrointestinalnog trakta i ima redosled aminokiselina homologan albuminima [7]. Povišene koncentracije AFP prisutne su u trudnoći, a nakon trudnoće brzo nestaje iz cirkulacije sa poluzivotom u serumu od 3 do 5-6 dana.

Njegove koncentracije rastu u primarnom karcinomu jetre i testisa [8]. Nekad su povišene koncentracije ovog antigena prisutne i u karcinomima drugih organa: pankreasa, prostate, ovarijuma, u metastazama kolona [9] i kod nekih pacijenata obolelih od ciroze i hepatitisa [10].

Alfa fetoprotein je korišćen i kao marker u cerebrospinalnoj tečnosti za ranu detekciju moždanih tumora. Zajedno sa CEA i humanim horionskim gonadotropinom (HCG) je meren i kompariran imunohistohemijski kod 24 germinoma, pri čemu je utvrđeno da ovi markeri nisu korisni za ranu dijagnozu.

Pošto koncentracije AFP u serumu veoma rastu ( $> 500\mu\text{g/L}$ ) tokom progresije neseminalnog testikularnog i primarnog hepatocelularnog karcinoma, a opadaju u remisiji, određivanje ovog tumorskog markera je dobar test za praćenje terapije ovih bolesti.

**CA 15-3** je proteoglikan velike molekulske mase (350-400 Kd) [22]. Povišene vrednosti ovog markera nađene su u 70-90% žena sa metastatskim karcinomom dojke [11]. Samo u 40-50% pacijenata ovaj marker je zabeležen u ranom stadijumu bolesti.

CA 15-3 senzitivniji je od drugih dijagnostičkih metoda u detektovanju metastaza [24]. Porast koncentracije od 50% upućuje na recidiv ili metastaziranje. Metastaze mogu biti otkrivene na osnovu povišenih vrednosti ovog markera godinu dana pre nego što se potvrde drugim metodama. Koncentracija CA 15-3 može biti povišena i u serumu pacijenata sa karcinomima pluća, kolona, pankreasa, jetre, ovarija, cerviksa i endometrija [12].

Zabeleženi su i slučajevi povišenih vrednosti ovog tumorskog markera u nemalignim bolestima jetre (ciroza, hepatitis), ovarijuma i dojke kao i autoimunim bolestima. Trudnice i dojilje mogu imati blago povišene vrednosti

**Tabela 1.** Pregled tumorskih markera u tumorima različitih organa

<b>Gastrointestinalni karcinom</b> - CEA, - CA 19-9, - CA 72-4, - TPA	<b>Karcinom jajnika</b> - CA 125, - CEA, - CA 72-4, - TPA	<b>Karcinom bubrega</b> - M2-PK - izoenzim piruvat kinaze, - NSE
<b>Karcinom želuca</b> - CA 72-4, - CA 19-9, - CEA	<b>Karcinom testisa</b> - AFP, - hCG, - CEA, - LD, - PAP, - NSE	<b>Karcinom štitne žlezde</b> - Tg, - CT
<b>Karcinom pankreasa</b> - CA 19-9, - CEA, - CA 72-4, - CA 50, - NSE	<b>Karcinom grlića materice</b> - SCCA, - CEA	<b>Karcinom pluća</b> - Cufra 21-1, - CEA, - NSE, - ACTH
<b>Karcinom jetre</b> - AFP, - CEA	<b>Karcinom uterusa</b> - AFP, - hCG, - CEA	<b>Melanom</b> - S100 B, - LD, - NSE
<b>Karcinom dojke</b> - CA 15-3, - CA 27-29, - PS2, - Katepsin D	<b>Karcinom prostate</b> - PSA, - fPSA, - PAP	<b>Leukemije i limfomi</b> - BJP, - β2-mikroglobulin, - LD, - PAP

CA 15-3 [13]

CA 15-3 je najkorisniji tumorski marker u praćenju bolesnika sa karcinomom dojke, posebno u uznapredovalom stadijumu bolesti. Određivanje ovog tumorskog markera u kombinaciji sa CEA doprinosi poboljšanju dijagnoze i ekonomski je neopravdano.

Preporuke Nacionalne akademije za kliničku biohemiju (NACB) za primenu tumorskih markera su:

- određivanje SA 15-3 je korisno za detekciju recidiva karcinoma dojke kod pacijenata bez kliničkih simptoma, a koji su prethodno lečeni od karcinoma II i III stadijuma;
- sniženje koncentracije cirkulišućeg SA 15-3 su znak uspešnog odgovora na terapiju, dok vrednosti koje perzistiraju ili su u porastu, ukazuju na progresiju bolesti [14-16].

**Ovarijalni karcinom antigen (CA 125)** se ne produkuje u normalnim ćelijama i nije nađen u normalnom i benignom ovarijalnom tkivu, ni fetusa ni odraslih. U serumu se CA 125 nalazi kao proteoglikan velike molekulske

mase (200 Kd) [17].

Najveća mu je vrednost u dijagnostici karcinoma ovarija, gde mu osetljivost iznosi oko 94%, a specifičnost oko 90% [18]. Dosadašnje studije ukazuju da određivanje ovog tumorskog markera ima značaja i kod karcinoma drugih organa: cerviksa, jetre, pluća, želuca, dojke [19], endometrijuma [20], pankreasa, biliarnog trakta i kolona [21], a beleženi su pojedinačni slučajevi povišenih vrednosti CA 125 u nekim nemaligijnim bolestima: hepatitisu, cirozi [22], endometriozi [23], ovarijalnim cistama i inflamaciji karlice [23].

Nivo CA 125 blago raste u prvom tromesečju trudnoće [23] i za vreme folikularne faze menstrualnog ciklusa [23].

CA 125 je marker izbora u dijagnostici karcinoma jajnika. Nivo ovog markera u serumu korelira sa progresijom i regresijom bolesti kao odgovor na terapiju, naročito u slabije-diferenciranim i cisadenokarcinomima ovarijuma. Osetljivost u otkrivanju maligne bolesti povećava se ako se pored CA 125 određuje i CEA [27], mada i CA 72-4 može da posluži kao sekundarni marker.

NACB preporuke korišćenja CA 125 kod

karcinoma ovarijuma su:

- CA 125 ne treba koristiti za skrining opšte asimptomatične populacije;
- CA 125 treba određivati svakih šest meseci kod osoba sa porodičnom istorijom karcinoma dojke ili ovarijuma dokazanom mutacijom u VRSA 1, VRSA 2 ili neprikladnošću repariranih gena;
- CA 125 treba određivati kod žena kod kojih su prisutne mase (čvorici) u karlici, radi razlikovanja benignih od malignih lezija;
- CA 125 treba određivati u toku korišćenja primarne terapije radi utvrđivanja odgovora na terapiju.

**Antigen karcinoma skvamoznih ćelija (SCCA)** je subfrakcija TA-4, tumor asociranog antigena. Strukturno je srodan citokeratinima. Molekulska masa ovog antigena je 48 Kd. Ugljenohidratna komponenta iznosi svega 0,6%. Biološki poluzivot SCCA je veoma kratak, oko 20 min.

Lokalizovan je u citoplazmi malignih ćelija cerviksa i korpusa uterusa, delimično i u velikim ćelijama nekeratiniziranog karcinoma. Nivo SCCA u serumu raste kod pacijenata sa karcinomom skvamoznih ćelija cerviksa [24] (senzitivnost 50-80%) i korpusa uterusa i korelira sa stepenom bolesti. Klinički značaj je i u prognozi i detektovanju metastaza cervikalnog i uterušnog karcinoma [25]. Dve uzastopno izmerene vrednosti SCCA, ako su u porastu, ukazuju na progresiju ili recidiv bolesti u 76% slučajeva [26]. Zbog toga, merenje SCCA u serumu svaka tri meseca može biti korisno za izbor terapije. Povećane koncentracije SCCA mogu da se nađu i u karcinomima skvamoznih ćelija pluća [47], ezofagusa i anusa [27].

Umereno povećane vrednosti nalaze se i u nekim benignim slučajevima: renalnoj insuficijenciji i ginekološkim poremećajima.

S obzirom da ispoljava visoku senzitivnost u detektovanju karcinoma skvamoznih ćelija cerviksa i korpusa uterusa kao i njihovu proliferaciju, određivanje ovog markera ima klinički značaj.

**Karcinoembrionalni antigen (CEA)** je heterogena skupina proteina sa različitim količinama ugljenih hidrata (40-80%). Lokalizovan je na površini ćelijske membrane i normalno se nalazi u fetalnom tkivu creva. Utiče na ćelijsku adhezivnost, interakciju između ćelija i difer-

encijaciju. Metaboliše se prvenstveno u jetri, a poluzivot u cirkulaciji kreće se od jednog do osmog dana. Prvi put je opisan kao tumorski antigen 1965. godine [28].

Nivo CEA u serumu korelira sa histološkom diferencijacijom kolorektalnog karcinoma. [29] Dijagnostička osetljivost CEA za kolorektalni karcinom iznosi 70%, a specifičnost 95%. Posle adekvatne terapije nivo u serumu se vraća u granicama normale, dok ponovni porast koncentracije ukazuje na progresiju bolesti ili prisustvo metastaza [30].

Povišene koncentracije CEA nalaze se u serumu pacijenata sa karcinomima drugih organa: jetre, pluća, dojke, pankresa, želuca, bubrega, jajnika, prostate kao i u nekim benignim stanjima: ciroza, upalne bolesti creva, hronične plućne bolesti, pankreatitis, benigna hipertrofija prostate [30].

Kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom kao i karcinomom dojke i pluća nivo CEA u serumu ima prognostički značaj [31].

Određivanje CEA u cerebrospinalnoj tečnosti (CST) može da detektuje maligne meningiome, ali ne postoji korelacija između koncentracije CEA i veličine tumorske mase. CEA je korišćen i kao marker u humanim tumorima mozga. Koncentracija ovog markera u tkivu mozga sa anaplastičnim astroцитomom i glioblastomom je bila visoka [32].

S obzirom na porast koncentracije CEA u različitim vrstama malignih tumora prihvaćen je kao nespecifičan tumorski marker i određuje se u kombinaciji sa specifičnim tumorskim markerima za praćenje i prognozu bolesnika sa različitim vrstama karcinoma. Jedino se u karcinomu kolona koristi kao primarni marker. U ovom slučaju se kao sekundarni marker koristi CA 19-9.

Preporuke Nacionalne akademije za kliničku biohemiju za primenu CEA kod kolorektalnog karcinoma su:

- Određivanje CEA se ne preporučuje za skrining kolorektalnog karcinoma;
- CEA se može određivati pre hirušskog zahvata kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom kao pomoć pri utvrđivanju patološkog stadijuma bolesti i planiranju tretmana;
- CEA ne treba koristiti u neposrednom postoperativnom periodu;
- CEA se može meriti postoperativno ako je resekcija metastaza na jetri klinički

indukovana;

- CEA se može meriti za vreme tretmana radi praćenja odgovora na terapiju i dokumentovanja faze bolesti [13,36]

**Gastrointestinalni karcinom antigen (CA 19-9)** je glikolipid, derivat krvne grupe Levis a/b [33]. Identifikovan je kao tumorski marker 1981. godine. Lokalizovan je na površini malignih ćelija i u kulturi ćelija. Poluživot mu je oko 7 sati.

Povišene koncentracije CA 19-9 nalaze se u serumu bolesnika sa malignim tumorima pankreasa i 71-93%, kolona 20-40%, želuca 21-42% i jetre [34]. Što je koncentracija ovog markera kod tih bolesnika viša, veća je verovatnoća da se radi o uznapredovaloj bolesti i lošijoj prognozi. Porast koncentracije CA 19-9 kod pacijenata u remisiji ukazuje na recidive i do šest meseci pre pojave kliničkih simptoma [35]. 10-20% pacijenata sa pankreatitisom i drugim benignim bolestima gastrointestinalnog trakta ima blago povišene koncentracije ovog markera [36].

CA 19-9 zajedno sa CEA korišćen je i kao marker u humanim tumorima mozga. Visoka koncentracija ovih markera u tkivu mozga sa anaplastičnim astroцитomom i glioblastomom i niskih koncentracija u serumu ukazuju da se ovi markeri najverovatnije ekspimiraju na tumorskim ćelijama, a ne sekretuju od strane ćelija“ [32].

Zbog svoje visoke specifičnosti prema malignim tumorima pankreasa i žučne bešike CA 19-9 je primarni marker za dijagnozu i praćenje bolesnika sa karcinomom ovih organa, a kao sekundarni marker koristi se CEA.

**CA 72-4** je visoko specifičan za tumor i veoma retko je merljiv kod pacijenata sa benignim bolestima. Najviše se izlučuje u serumu pacijenata sa karcinomom želuca [37]. Povišene vrednosti ovog markera mogu se naći i u karcinomu kolona [38], pankreasa i jajnika [39]. Pad koncentracije CA 72-4 nakon operacije upućuje na kompletnu resekciju, dok je njegov nagli porast u serumu povezan sa povratkom bolesti ili metastazama. Izuzetno je retko prisutan u nekim upalnim procesima.

Pošto koncentracije CA 72-4 rastu u serumu tokom progresije karcinoma želuca, a opadaju u remisiji, određivanje ovog tumorskog markera je dobar test za praćenje stanja ove bolesti, dok se CA 19-9 koristi kao sekundarni marker.

**Tkivni polipeptidni antigen (TPA)** je keratinski antigen koji se nalazi u većini epitelnih ćelija, serumu, ali i u membranama tumorskih ćelija.

Povišene vrednosti TPA nađene su kod pacijenata sa karcinomom pluća, dojke, rektuma, jajnika i bešike [13,45]. Iako nije specifičan za maligne tumore može da se koristi, kao sekundarni marker, za praćenje pacijenata sa karcinomom mokraćne bešike.

Tkivni polipeptidni specifični antigen (TPS) ispoljava odlike slične TPA i zajedno sa njim svrstava se u markere proliferacije. U različitim inflamatornim oboljenjima takođe rastu koncentracije ovog markera. TPA kao marker visoke dijagnostičke osetljivosti i niske specifičnosti upućuje na proliferaciju tumorskih ćelija kod pacijenata sa karcinomom dojke, jajnika i gastrointestinalnog trakta.

**Specifični antigen prostate (PSA)** ili gamma-semino protein je jednonančani proteoglikan, član porodice humanih tkivnih kalikreina. Ispoljava enzimsku aktivnost serin proteaze. Produkuju ga ivične epitelijalne ćelije acinusa i duktusa prostate. Funkcionalno i imunohemijski se razlikuje od prostatične kisele fosfataze.

PSA egzistira u multipnim formama uključujući komplekse sa proteaznim inhibitorima kao što su  $\alpha 1$  antihimotripsin (ACT) ili  $\alpha 2$  makroglobulin ( $\alpha$  2-MG), a javlja se i kao slobodni PSA. Vreme poluživota multipnih formi PSA u krvnoj plazmi iznosi 2-3 dana a slobodnog 2-3 sata.

PSA je specifičan za prostatu, ali ne i za karcinom jer se nalazi u normalnom epitelu prostate i njenom sekretu. Koristi se za detektovanje i praćenje karcinoma prostate. Nivo ukupnog PSA povećan kod oko 50% pacijenata sa karcinomom prostate A i B stadijuma, a kod 70-80% pacijenata sa C i D stadijumom [40]. Pored ukupnog PSA određuje se i slobodni PSA (fPSA) koji čini 10-40% vrednosti ukupnog PSA. Procenat slobodnog PSA u serumu pacijenata sa malignim tumorom prostate se smanjuje paralelno sa porastom koncentracije ukupnog PSA [41]. Umereno povišene koncentracije PSA u serumu prisutne su i u benignim bolestima prostate (upala i hiperplazija prostate).

Pored ukupnog PSA merenjem i fPSA kao i izračunavanje odnosa fPSA/PSA omogućuje se bolje razdvajanje bolesnika sa karcinomom prostate od bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate.

I pored toga što ovaj marker nije specifičan za tumor, on se pokazao veoma korisnim, kako za ranu dijagnozu, tako i za praćenje bolesnika sa malignim tumorom prostate. Određuje se zajedno sa manje osetljivom prostatičnom kiselom fosfatazom. Digitalni pregled rektuma kod većine pacijenata izaziva porast koncentracije i do dva puta. Iz tih razloga je potrebno prolongirati vađenje krvi za oko desetak dana [42].

NACB preporuke sa primenu PSA kod karcinoma prostate su:

- PSA treba koristiti zajedno sa digitalnim rektalnim pregledom;
- treba koristiti posebne referentne vrednosti PSA po dekadama starosti:
  - » 0-2,5 µg/L od 40-49 godina
  - » 0-3,5 µg/L od 50-59 godina
  - » 0-4,5 µg/L od 60-69 godina
  - » 0-6,5 µg/L od 70-79 godina
- fPSA treba raditi kao pomoćni marker kada je ukupan PSA u opsegu od 4-10 µg/L radi razlikovanja karcinoma prostate od benigne hiperplazije prostate;
- PSA treba određivati nekoliko nedelja nakon obavljenog digitalnog pregleda rektuma i rešavanja problema prostatitisa [13,43,44].

## Enzimi

**Prostatična kiselina fosfataza (PAP)** je izoenzim kisele fosfataze. U krvi zdrave osobe muškog pola nalazi se u neznatnoj količini. Kao tumorski marker koristila se od 1938. godine, kao skrining karcinoma prostate, kod asimptomatske populacije.

Aktivnost ovog enzima je povišena kod pacijenata sa karcinomom prostate, a izrazito povišena u prisustvu metastaza. Specifičnost prostatične kisele fosfataze je viša u odnosu na PSA, ali u ranom stadijumu bolesti PAP ima nižu dijagnostičku osetljivost nego PSA. Nakon prostatektomije aktivnost PAP je nemerljiva, ali u slučaju recidiva ili metastaza raste njena aktivnost.

Povišena aktivnost PAP se sreće i kod bolesnika sa karcinomom testisa, leukemijom i limfomom kao i u benignim bolestima prostate, osteoporozom, cirozom jetre i plućnom embolijom.

Prostatična kiselina fosfataza je dobar marker za praćenje pacijenata sa karcinomom pros-

tate, ali je danas njegov značaj smanjen usled mogućnosti merenja PSA, pa se koristi kao drugi marker izbora. Pošto kod digitorektalnog pregleda raste serumska koncentracija PAP kao i kod PSA vađenje krvi treba odložiti [2].

**Neuron specifična enolaza (NSE)** je glikolitički enzim poznat pod imenom fosfo-piruvat hidrataza. Postoje tri izoenzima enolaze: neuron-nespecifična enolaza (NNE) koja se nalazi u glija ćelijama, enolaza sa dve beta subjednice koja se nalazi u mišićima i NSE koja se nalazi u ćelijama centralnog i perifernog nervnog sistema.

Aktivnost ovog enzima raste kod pacijenata sa neuroblastomom i karcinomom pluća malih ćelija (SCLC) [46]. Kod karcinoma pluća treba ga određivati zajedno sa SEA pri dijagnostifikovanju i u toku praćenja bolesti.

Povećana aktivnost NSE je prisutna i kod pacijenata sa malignim tumorima drugih organa (bubrega, testisa, pankresa), Wilms-ovim tumorom i melanomom.

Budući da koncentracije ovog markera prate uspešnost terapije, proliferaciju i prognozu bolesti kod bolesnika sa neuroblastomom i karcinomom pluća malih ćelija, prihvaćen je kao marker izbora [47].

NACB preporuke za primenu NSE kod karcinoma pluća su:

- ne treba je koristiti u skriningu asimptomatske populacije;
- NSE treba koristiti kao marker pre prve terapije karcinoma pluća i nakon terapije radi praćenja odgovora na terapiju i otkrivanja recidiva;
- pri određivanju NSE treba obratiti pažnju na preanalitičke faktore. Ne treba određivati NSE u hemoliziranom uzorku krvi i

**Tabela 2.** Preporuke Nacionalne akademije za kliničku hemiju za kliničku primenu tumorskih markera za karcinom pluća

Marker	Primena	Vrsta tumora
NSE	Dijagnoza, praćenje, otkrivanje recidiva	SCLC
CEA	Dijagnoza, praćenje, otkrivanje recidiva	NSCLC
Cyfra 21-1	Dijagnoza, prognoza, praćenje, otkrivanje recidiva	NSCLC
ProGRP	Dijagnoza, praćenje, otkrivanje recidiva	SCLC

ne dozvoliti kontaminaciju uzorka krvi sa kožom i salivom. [13, 47-49]

Alkalna fosfataza (ALP) je hidrolitički enzim koji potiče iz jetre, kostiju i placente. Koristi kao tumor marker kod metastatskog karcinoma jetre i kosti.

Izražena aktivnost prisutna je kod bolesnika sa osteoplastičnim lezijama i kod pacijenata sa karcinomom prostate, koji je infiltrirao u kostima. Manje izražena aktivnost nalazi se kod pacijenata sa karcinomom dojke i metastazama na kostima [22,23]. Pošto je nespecifičan tumorski marker treba ga određivati zajedno sa 5-nukleotidazom ili u-glutamilttransferazom.

U serumu zdravih osoba ALP uglavnom potiče iz jetre i bilijarnog trakta.

**Laktat dehidrogenaza (LD)** je glikolitički enzim koji je široko rasprostranjen u telu. Lokalizovan je u citoplazmi ćelija. Po strukturi je tetramer i javlja se u pet izoenzimskih formi.

Povećana aktivnost LD je prisutna kod nekih bolesnika sa malignim tumorima, ali i u raznim benignim bolestima kao što su: bolesti srca, pluća, jetre, hipotireozi i anemiji. Pošto laktat dehidrogenaza nije marker za određenu vrstu karcinoma, koristi se kao nespecifičan marker kod bolesnika sa tumorima testisa [50] i nekih vrsta leukemija.

## Hormoni

**Humani horionski gonadotropin (HCG)** je sijaloproteoglikan sa molekulskom težinom od oko 46 Kd. Njegova ugljenohidratna komponenta iznosi oko 30%. HCG se sastoji iz dve subjedinice  $\alpha$  i  $\beta$  spojene nekovalentnim vezama. Alfa subjedinica HCG i drugih hormona poput gonadotropnih (LH, FSH) i tireotropnog (TSH) je identična. Iz tih razloga se beta subjedinica koristi za specifičnu determinaciju HCG. Vreme poluživota HCG je između 12 i 20 sati. Sintetiše se za vreme trudnoće, posebno u prvom tromesečju u ćelijama placente.

U onkologiji, HCG se koristi za detektovanje i praćenje horiokarcinoma (senzitivnost 100%), neseminovanog testikularnog karcinoma (senzitivnost 70%) i seminoma (senzitivnost 10%) [14]. S obzirom na njegovu visoku dijagnostičku osetljivost u prisustvu horiokarcinoma i neseminovanog testikularnog karcinoma određivanje ovog markera ima klinički značaj.

Zajedno sa AFP i CEA kao sekundarnim markerom, treba da se određuje kod germinalnih tumora dve godine nakon primenjene terapije.

Umereno povećane vrednosti nađene su kod karcinoma pankreasa, ovarijuma, bubrega i dojke.

**Kalcitonin (CT)** je polipeptidni hormon koji sintetišu parafolikularne ćelije (C ćelije) štitne žlezde. U krvi se nalazi nekoliko oblika CT različitih molekulskih masa i različite imunoreaktivnosti. Fiziološki stimulans njegovog izlučivanja je povišena serumska koncentracija kalcijuma. Vreme poluživota CT u plazmi iznosi 12 minuta.

Povišene vrednosti kalcitonina susreću se kod bolesnika sa medularnim karcinomom štitnjače [51]. Kod dijagnostifikovanja ovog karcinoma korisnije je merenje CT u više uzoraka krvi nakon opterećenja pentagastrinom (pentagastrinski test). Pošto ispoljava osetljivost u detektovanju medularnog karcinoma štitnjače, kao i u praćenju toka bolesti kod pacijenata sa ovom vrstom karcinoma, prihvaćen je kao marker izbora.

Povišena koncentracija kalcitonina 0 prisutna je i kod pacijenata sa bronhijalnim i intestinalnim karcinoidom i plućnim karcinomom.

**Adrenokortikotropni hormon (ACTH)** je peptidni hormon koji sintetišu kortikotropne ćelije adenohipofize. Ektopična sinteza ACTH prvo je otkrivena kod pacijenata sa karcinomom malih ćelija pluća (SCLC) [52]. Koncentracija ACTH je povišena i kod bolesnika sa karcinomima drugih organa: dojke, pankreasa, jajnika i creva. i u benignim stanjima koja uključuju hronične opstruktivne bolesti pluća, gojaznost, hipertenzija, dijabetes, depresija i stres javljaju se povišene koncentracije ACTH.

Pošto se kod bolesnika sa SCLC javlja ektopična sinteza ACTH može se uz primarne markere određivati i ovaj hormon.

## Proteini

**Tireoglobulin (Tg)** je osnovni protein štitne žlezde koji vezuje jod, skladišti hormone tiroksin i trijodtironin kao i njihove prekursorne monojodtirozin i dijodtirozin. Budući da Tg ima veliku molekulsku masu (660 Kd), povišene koncentracije u serumu pokazuju



prisustvo patoloških procesa u štitnoj žlezdi. Kako i tumorsko tkivo štitne žlezde može da proizvodi Tg i njene hormone kao i zdravo, Tg se koristi kao tumorski marker za praćenje pacijenata sa karcinomom tiroideje nakon tireoidektomije i radiojodne ablacije preostalog tkiva.

Koncentracija Tg najviše raste u serumu bolesnika sa folikularnim karcinomom tiroideje i prisutnim metastazama u kostima ili plućima [53]. Određivanje Tg kod pacijenata sa karcinomom štitne žlezde nakon operacije i radiojodne ablacije tkiva ima klinički značaj.

**S100 B protein** je po hemijskom sastavu glikoprotein koji vezuje kalcijum. Normalno se nalazi u ćelijama tkiva, ali ga nema u serumu. Funkcija mu je nepoznata.

Povišene koncentracije S100 B prisutne su u serumu pacijenata sa melanomom i udaljenim metastazama [54]. Koncentracija S100 B određuje se nakon operacije melanoma i nakon primenjene hemioterapije. Pošto porast i pad koncentracije prate remisiju i recidiv bolesti ili pojavu metastaza S100 B protein se koristi kao tumorski marker za praćenje pacijenata sa melanomom.

**Citokeratin 19 (CYFRA 21-1)** je jedan od 20 polipeptida citokeratina koji određuju tip, stupanj zrelosti i diferencijaciju epitela.

CYFRA 21-1 se koristi za praćenje nemikrocelularnog karcinoma pluća (NSCLC) [55]. Povišene vrednosti mogu da se nađu i u drugim tipovima plućnog karcinoma.

Ovaj marker može biti povećan i u benignim stanjima kao što su inflamacija i fibroza pluća.

Prema preporuci nacionalne akademije za kliničku bohemiju (NACB) citokeratin 19 se koristi kao marker za diferencijalnu dijagnozu, prognozu, praćenje terapije i otkrivanje recidiva kod pacijenata sa NSCLC.

**Bence-Jones-ov protein (BJP)** je paraprotein koji sintetišu imunociti u nekim patološkim stanjima. Otkriven je još 1846. godine. Sastoji iz slobodnih lakih lanaca imunoglobulina (K ili L tipa). Ima malu molekulsku masu, manju od molekulske mase albumina. Njegovo prisustvo u mokraći ukazuje na maligne promene imunocita [56].

Koristi se kao marker izbora za dijagnozu i praćenje bolesnika sa multiplim mijelomom.

**$\beta$ 2-mikroglobulin ( $\beta$ 2-m)** je normalno prisutan u niskim koncentracijama u gotovo

svim telesnim tečnostima: serumu, mokraći, slini, likvoru, amnionskoj tečnosti. Smatra se da  $\beta$ 2-m kontroliše aktiviranje T limfocita. Povišena koncentracija prisutna je kod pacijenata sa različitim autoimunim bolestima.

Najvažnija primena  $\beta$ 2-m je pri dijagnostifikovanju nefropatije i praćenju bolesnika sa limfomom, multiplim mijelomom i leukemijom [57].

**Estrogenski i progesteronski receptori (ER,PR).** Jedan od glavnih tumorskih markera kada je u pitanju karcinom dojke su steroidni receptori koji se koriste kod pacijenata sa karcinomom dojke kao prognostički faktori. Bolesnici sa receptor pozitivnim tumorima imaju bolju prognozu u odnosu na one sa receptor negativnim. Nekancerogeno tkivo dojke sadrži veoma niske i nemejljive nivoe receptora seksualnih hormona. Nivoi i distribucija ER i PR u biopsijama tkiva kod bolesnika sa karcinomom dojke zavise i od starosnog doba. Biopsije premenopauzalnih pacijenata sa karcinomom dojke sadrže manje nivoe ovih receptora u odnosu na one kod postmenopauzalnih žena sa karcinomom dojke.[58].

**Receptori za epidermalni faktor rasta (EGF)** su prisutni kod karcinoma dojke, endometrijuma i ovarijuma. Povećan broj receptora za EGF u biopsiji tumora dojke pokazao je da je u korelaciji sa ispoljavanjem bolesti i smanjenim preživljavanjem. Visoki nivoi receptora za EGF u biopsiji tumora dojke ukazuju na lošu prognozu.[58]

**c-erb B2 ili HER-/neu** je oznaka za neu oncogene koji je višestruko povećan kod humanog karcinoma dojke i u korelaciji je sa smanjenim periodom ispoljavanja bolesti i preživljavanjem [59].

Merenje her-2/neu onkoproteina treba primenjivati u dijagnozi primarnog karcinoma dojke i pojavi recidiva.

**Katepsin D** je glikoprotein koji pripada grupi proteaza. Normalno se nalazi u svim ćelijama, Pojačano se izlučuje u karcinomu dojke. Određuje se u citoplazmi tkiva dojke. Povećane koncentracije katepsina D upućuju na kraće preživljavanje. (59)

### Drugi tumorski markeri

Postoje i drugi tumorski markeri, koji nisu u širokoj upotrebi zbog male senzitivnosti i

specifičnosti. Koriste se kao dodatni markeri za postavljanje dijagnoze ili praćenje onkoloških bolesnika.

**CA 50** - koristi se za praćenje bolesnika sa karcinomom pankreasa. Koncentracija CA 50 može biti povišena i kod pacijenata sa benignim bolestima pankreasa i cirozom jetre.

**CA 195** - koristi se kao marker u praćenju bolesnika sa gastrointestinalnim karcinomom uz markere CA 19-9 i CA 50

**CA 27-29** - je tumorski marker za karcinom dojke. Koristan je za otkrivanje recidiva i kao dopuna mamografiji u toku praćenja bolesnika sa karcinomom dojke. Povišena koncentracija. CA 27-29 prisutna je i u drugim karcinomima: creva, želuca, bubrega, pluća, jajnika, pankresa, jetre i uterusa kao i benignim stanjima istih organa.[14,15]

**CA 549** - je visokomolekularni mucin. Koncentracija CA 549 je povišena kod pacijenata sa karcinomom dojke. Koristi se kao marker pri praćenju bolesnika tokom i nakon terapije. Može biti povišen i u mastopatiji i benignim bolestima jetre.

**PS2** - protein koji se može naći u ekstraktu tumora dojke. Pozitivan nalaz PS2 dobar je indikator odgovora na hormonsku terapiju, dok nedostatak PS2 upućuje na lošu prognozu bolesti.

## Zaključak

Klinička primena tumorskih markera zavisi od njihove ispoljene senzitivnosti i specifičnosti.

Ako jedan marker ispoljava senzitivnost 94% ili 100%, kao što je slučaj sa CA 125 ili HCG, što znači da od 100 ispitanih bolesnika kod 94 ili 100 je otkriven karcinom u početnom stadijumu bolesti, može da se koristi za primarnu dijagnozu. Svi markeri koji ispoljavaju senzitivnost preko 50% mogu da se koriste za ranu dijagnozu (CEA, CA 72-4, CA 19-9, AFP, SCC, PSA).

Da li će se koristiti zasebno ili u kombinaciji sa drugim dijagnostičkim metodama zavisi od ispoljene senzitivnosti. Ako je senzitivnost između 80-100% mogu da se koriste kao jedina dijagnostička metoda, čak i za skrining (HCG, CA 125).

Pod specifičnošću jednog markera podrazumeva se njegova prisutnost kod bolesnika sa malignim tumorima. CEA ispoljava speci-

fičnost za kolorektalni karcinom od 95%, što bi značilo da 95 od 100 ispitanih bolesnika ima karcinom. Ukoliko marker ima visoku dijagnostičku specifičnost za određeni tumor on se svrstava u pouzdane markere za praćenje tih bolesnika (PAP, CA 15-3, AFP, CA 125, CEA, CA 72-4, CA 19-9).

Pri praćenju bolesnika veoma je bitna dinamika promene određenog markera. Ako se nakon terapije koncentracija markera smanji za 50% znači da je pacijent ušao u delimičnu remisiju, a ukoliko se smanji za 100% ukazuje da je pacijent u potpunoj remisiji. U toku praćenja onkoloških bolesnika porast koncentracije za 25 ili 50% upućuje na recidiv ili metastaze. Pored toga, praćenje odnosa pojedinih markera poboljšava otkrivanje karcinoma. Tako, praćenje odnosa fPSA/PSA omogućava razdvajanje bolesnika sa karcinomom prostate od bolesnika sa benignom hiperplazijom prostate.

Merenje koncentracije fPSA kod bolesnika sa hiperplazijom prostate u tzv. „sivoj zoni“ vrednosti PSA povećava osetljivost u otkrivanju karcinoma prostate. Muškarci sa koncentracijom fPSA većom od 18% ukupnog PSA imaju vrlo mali rizik za karcinom prostate. Većina markera nije za ranu dijagnozu, ali je veoma korisna za praćenje bolesnika sa malignim tumorima. CA 15-3 je pouzdan marker u otkrivanju recidiva ili metastaza. Porast koncentracije za 50% kod bolesnika u remisiji upućuje na recidiv ili metastaze.

Kod kliničke upotrebe markera veoma je važna početna koncentracija. Ukoliko je ona visoka u prvom merenju pri dijagnostifikovanju bolesti, sigurno se radi o malignom procesu (AFP, CA 19-9, CA 72-4). Takođe, nivo markera može da odredi lokaciju tumora. Iako većina tumorskih markera pripada tzv. tumor asociranim antigenima i nije specifična za jedan tumor, visina koncentracije može da odredi lokaciju datog tumora, što je slučaj sa većinom tumorskih markera koji su u rutinskoj kliničkoj upotrebi. Koncentracije CA 19-9 su veoma visoke kod bolesnika sa karcinomom pankreasa, a umereno povišene kod ostalih tumora GIT-a. Takav je slučaj i sa većinom ostalih tumorskih markera, pa se iz tih razloga svrstavaju u primarne i sekundarne tumorske markere.

I pored toga što svi tumorski markeri ne poseduju osobine visoke dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti, mnogi tumorski markeri

su specifični za organ i pouzdani su pokazatelji tumorskog rasta u određenom organu. Dok markeri sa nespecifičnim delovanjem upućuju na prisustvo tumorskog procesa negde u organizmu.

Klinička opravdanost merenja tumorskih markera zasniva se na sledećem: to je nein-

vazivna metoda za koju je potreban samo uzorak krvi, a koji omogućuje dijagnozu, stepen bolesti, prognozu i praćenje onkoloških bolesnika.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.  
The authors declare no conflicts of interest.

## Literatura

- Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt 5):370-377.
- Šamija M. *Onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
- Majkić-Singh N. Tumorski markeri: biohemija i klasifikacija. *Jug med biohem* 2006;25(2):79-88.
- Majkić-Singh N. Biohemija tumora i tumorski markeri U: Majkić-Singh N. *Medicinska biohemija, drugo izdanje*. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Srbije; 2006. p. 521-544.
- Ignjatović S. Klinička korisnost tumorskih markera. *Jug med biohem* 2006;25(2):119-125.
- Tatarinov YS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of a patient with primary liver cancer. *Vopr med khim* 1964;10:90-91.
- Rouslahti E, Engvall E, Kessler MJ. Chemical, properties of fetoprotein. In: Herberman RB, McIntire KR, eds. *Immunodiagnosis of Cancer*. New York: Marcel Dekker, Inc; 1979. p. 101-17.
- Wun YT, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. *Cochran Database Syst Rev* 2003;(2):CD002799.
- Gilbert SM, Daignault S, Weizer AZ, Wei JT, Hollenbeck BK. The use of tumor markers in testis cancer in the United States: a potential quality issue. *Urol Oncol* 2008;26(2):153-157.
- Fizazi K, Culine S, Kramar A, et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3868-3876.
- Bon GG, Kenemans P, Yedemac A, et al. Clinical Relevance of the Tumor marker CA 15-3 in the Management of Cancer Patients. In: Crommelin DJA, Schellekens H, editors. *From Clone To Clinic*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1990. p. 111-122.
- Kufe D, Inghirami G, Abe M, Hayes D, Justi-Wheeler H, Schlom J. Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors. *Hybridoma* 1984;3(3):223-32.
- Dijak M, Vodičić I preporuke za kliničku primenu tumorskih markera. *Jugosl med biohem* 2006;25(2):103-18.
- Maligne bolesti: karcinom dojke, pluća, kolorektuma, testis, ovarijuma. *Nacionalni vodič kliničke prakse*. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2002.
- Duffy MJ. Biohemikal markers as prognostic indices in breast cancer. *Clin Chem* 1990;36:188-91.
- Molina R, Barak V, van Dalen A. Tumor markers in breast cancer: EGTM Recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2803-2805.
- Geisler JP, Geisler HE. Tumor markers and molecular biological markers in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13(1):31-39.
- Grønlund B. Progressive epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors and clinical management. *Dan Med Bull* 2006;53(3):232-257.
- Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers* 1998;13(4):179-87.
- Ruibal A, Encabo G, Miralees EM, Domenech-Tome FM. CA 125 Seric Levels. In: Peeters H, editor. *Protides of the Biological Fluids*. Brussels: Proceedings of the 32rd Colloquium on Protides of the Biological Fluids. Brussels: 1984. p. 605.
- Sivanesaratnam V. Third S. S. Ratnam memorial lecture 2007. Ovarian cancer: Is there hope for women? *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):393-404.
- Bonfrer JMG, Duffy MJ, Radtke M, et al. Tumor markers in gynecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2807-2810.
- Markman M. The role of CA 125 in the management of ovarian cancer. *Oncologist* 1997;2:6-9.
- Micke O, Bruns F, Schäfer U, Prott FJ, Willich N. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in patients with Advanced cancer of uterine cervix treated with (chemo-)radiotherapy. *Anticancer Res* 2005;25(3A):1663-1666.
- Maiorana A, Cicerone C, Niceta M, Alio L. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis. *Int J Biol Markers* 2007;22(3):200-202.
- Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction* 2006;132(3):501-509.
- Bitton RJ, Guthmann MD, Gabri MR, et al. Cancer vaccines: an update with special focus on ganglioside antigens. *Oncol Rep* 2002;9(2):267-276.
- Shimwell NJ, Wei W, Wilson S, et al. Assessment of novel combinations of biomarkers for the detection of colorectal cancer. *Cancer Biomark* 2010;7(3):123-132

29. Reynoso G, Chu TM, Holyoke D, et al. Carcinoembryonic antigen in patients with different cancers. *JAMA* 1972;220(3):361-365.
30. Staab HJ, Anderer FA, Brümmendorf T, Hornung A, Fischer R. Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: II. Stomach cancer. *Br J Cancer* 1982;45(5):718-727.
31. McCulloch P, Kerr D, Karpeh M, Ajani J. *Gastrointestinal Oncology: Evidence and Analysis*. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 173-80.
32. Ristić Vitaljić S, Smilić LJ, Živić Ž. Značaj određivanja AFP i CEA kod eksperimentalno indukovanoj gliomi. *Praxis medica* 2003;31(1-2):7-10.
33. Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VL, Herberman RB, Klug TL, Zurawski VR Jr. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984;33(3):339-345.
34. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988;6(3):462-468.
35. Moniaux N, Andrianifahanana M, Brand RE, Batra SK. Multiple roles of mucins in pancreatic cancer, a lethal and challenging malignancy. *Br J Cancer* 2004;91(9):1633-1638.
36. Klapdor R, Aronsson AC, Duffy MJ, et al. Tumor markers in gastrointestinal cancer; EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2811-2815.
37. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. CA 72-4 serum marker--a new tool in the management of carcinoma patients. *Cancer Invest* 1995;13(2):227-238.
38. Xu M, Real FX, Welt S, Schüssler MH, Oettgen HF, Old LJ. Expression of TAG-72 in normal colon, transitional mucosa, and colon cancer. *Int J Cancer* 1989;44(6):985-989.
39. Cajigas HE, Fariza E, Scully RE, Thor AD. Enhancement of tumor-associated glycoprotein-72 antigen expression in hormone-related ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1991;68(2):348-354.
40. Kundu SD, Grubb RL, Roehl KA, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Delays in cancer detection using 2 and 4-year screening intervals for prostate cancer screening with initial prostate specific antigen less than 2 ng/ml. *J Urol* 2005;173(4):1116-1120.
41. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48(3):386-399;
42. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004;43(4):316-381.
43. Lalić N. Značaj primene standardizovanog postupka za određivanje PSA. *Jugosl med biohem* 2006;25(2):137-41.
44. Partin AW, Hanks GE, Klein EA, Moul JW, Nelson WG, Scher HI. Prostate-specific antigen as a marker of disease activity in prostate cancer. *Oncology (Wiliston Park)* 2002;16(9):1218-1224;
45. Stieber P, Dienemann H, Hasholzner U, et al. Comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS in lung cancer, urinary bladder cancer and benign diseases. *Int J Biol Markers* 1994;9(2):82-88.
46. Takeuchi S, Nonaka M, Kadokura M, Takaba T. Prognostic significance of serum squamous cell carcinoma antigen in surgically treated lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9(2):98-104.
47. Nisman B, Heching N, Biran H, Barak V, Peretz T. The prognostic significance of circulating neuroendocrine markers chromogranin a, pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase in patients with Advanced non-small-cell lung cancer. *Tumour Biol* 2006;27(1):8-16.
48. Stošić G. Klinička vrednost neuron specifične enolaze kod mikrocelularnog carcinoma pluća. *Jugosl med biohem* 2006;25(2):143-146.
49. Bonner JAQ, Sloan JA, Rowland KM, et al. Significance of neuro-specific enolase levels before and during therapy for small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:597-601.
50. von Eyben FE, Madsen EL, Blaabjerg O, et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 and relapse in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors clinical stage I. *Acta Oncol* 2001;40(4):536-540.
51. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(5):957-968.
52. White A, Clark AJ. The cellular and molecular basis of the ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(2):131-141.
53. Persoon AC, Links TP, Wilde J, Sluiter WJ, Wolffenbuttel BH, van den Ouweland JM. Thyroglobulin (Tg) recovery testing with quantitative Tg antibody measurement for determining interference in serum Tg assays in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem* 2006;52(6):1196-1199.
54. Kruijff S, Bastiaannet E, Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3455-3462.
55. Barlési F, Gimenez C, Torre JP, et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with Advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004;98(4):357-562.
56. Graziani M, Merlini G, Petrini C; IFCC Committee on Plasma Proteins; SIBioC Study Group on Proteins. Guidelines for the analysis of Bence Jones protein. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(3):338-346.
57. Bogdanović M, Begović D, Radojković M, Ristić S, Dragović M, Rodić-Polić B. Prognostic role of serum beta2 microglobulin in myeloma and lymphoma. *Proceeding of the XVI International Congress of Clinical Chemistry*. London: 1996; p.164.
58. Klijn JG. The clinical significance of EGF-R in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992;13:3-17.
59. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of HER-2neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:2807-2810.

## Tumour markers

Slavica Ristić<sup>1,2</sup>, Dragana Puhalo-Sladoje<sup>1,2</sup>, Dragana Tošović<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine Foča, University of East Sarajevo, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>2</sup>University Hospital Foča, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Many structures found in tumour cells acting like antigens have been discovered as a result of continuous progress in malignant disease research over the last 50 years. Those are macromolecules whose presence or change in concentration can indicate genesis or growth of malignant tumours and they are known as tumour markers. They can be highly specific, characteristic of only one type of tumours or they can be found in malignant cells of different tumours. They are often present inside normal cells, as well, either in some phases of cell development (in embryonic phase), or in reduced quantities, or undetected which, after being detected, become available to the immune system cells. These antigens are known by a common name – tumour associated antigens – and they are not characteristic of only one tumour, but they react with a large number of malignantly transformed cells as well as with some normal cells. Nevertheless, due to their reacting with malignant cells (and sometimes primarily with them), they are often used for diagnostic purposes. A number of clinically applied and routinely determined tumour associated antigens have been described so far. In Table 1, we can see an outline of markers in tumours inside different organs. Although highly diagnostically sensitive and specific, tumour markers, which could be used to diagnose cancer in asymptomatic population have not yet been discovered, their reliability in monitoring oncological patients justifies their clinical application. National Academy for Clinical Biochemistry (NACB) gave special recommendations for clinical application of tumour markers in cases of lung cancer (Table 2).

**Keywords:** tumour markers, clinical application

Primljen – Received: 31/10/2013

Prihvaćen – Accepted: 21/11/2013