

# Rosszindulatú daganatok – tumormarkerek

Ottó Szabolcs,<sup>1</sup> Ferencz Antal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Országos Laboratóriumi Intézet, Budapest

A szerzők a rosszindulatú daganatos megbetegedések „jelzőanyagait”, a tumormarkerek fogalmának meghatározása, fejlődési szakaszainak ismertetése után ezek osztályozásával, kiválasztásuk és felhasználásuk folyamatával foglalkoznak. Vácolják a klinikai alkalmazás elméleti és gyakorlati kérdéseit, a hazai és nemzetközi elvárások tükrében. Rávilágítanak a magyarországi hiányosságokra és megoldást ajánlanak a hazai tumormarker-vizsgálatok tervezésére és fejlesztésére. *Magyar Onkológia* 48:13–20, 2004

The authors define the concept of „tumour markers” that indicate the presence of malignant diseases and describe their various stages of development. In addition, they demonstrate the classification, selection and clinical application of these markers. The theoretical and practical aspects of their clinical use are also discussed in terms of national and international expectations. Shortcomings in the clinical use of tumour markers in Hungary are touched upon and recommendations are offered for tumour marker development in this country. *Ottó S, Ferencz A. Tumour markers in malignant diseases. Hungarian Oncology* 48:13–20, 2004



Az orvostudomány régi törekvése, hogy a rosszindulatú daganatos megbetegedéseket korán felismerje, majd a gyógykezelés során a beteg állapotát folyamatosan kövesse. A betegkövetés megbízható módszerének kidolgozása lehetőséget biztosít a gyógyítás eredményességének a megítélésére is.

A nemzetközi irodalomban a tumormarker kifejezés minden olyan testazonos anyagra vonatkozik, amely a daganatos beteg testfolyadékában emelkedett mértékben van jelen, míg az egészséges ember vagy a nem daganatos beteg hasonló nedveiben csak alacsony koncentrációban (vagy egyáltalán nem) jelenik meg (16, 23).

A tumormarker kifejezés fogalma és értelmezése számos fejlődési szakaszon ment át. A jelzőanyagok kutatása évtizedekre nyúlik vissza; magába foglalja az egyes markerek felismerését, a kimutatás módszereinek fejlődését, valamint a gyakorlati felhasználás egyes állomásait. Kiterjedt alkalmazásuk nagyban növelte a rosszindulatú daganatok felismerésének és gyógykezelésének hatékonyságát.

A „biomarker” elnevezés – bár többnyire szinonimaként használatos – szélesebb körű fogalmat takar, s általában magába foglal minden olyan bioló-

giai jelzőanyagot, amely kóros állapot jelenlétére utal (6, 13). Ezen jelzőanyagok felismerésének és kutatásának története megszakításokkal a múlt század közepére nyúlik vissza. Az első ilyen anyag az 1845-ben felismert Bence-Jones-fehérje volt, amelyről Kahler 1889-ben már bebizonyította, hogy myeloma multiplexben körjelző értékű (28).

A klasszikus tumormarker-korszak az 1960-as évekkel kezdődött a két vezető oncofoetalis antigén, a carcinoembryonalis antigén (CEA) és az alfa-foetoprotein (AFP) kimutatásával. A módszerek fejlesztésének fő időszaka az 1970-1980 közötti évekre tehető, s az immunkémiai (radioimmun, enzimhez kötött, a fluoreszcencia jelenségét felhasználó) technikák számos változatát öleli fel. A rá következő évtized – napjainkig – a markerek egész sorának felismerését eredményezte, és vizsgálataik új lehetőséget teremtettek a klinikai gyakorlatban is (6, 13, 16).

A jelen közleménynek nem célja ezen anyagok, vegyületek egyedi felsorolása, osztályozásuk főbb szempontjait, nagyobb csoportjait azonban a gyakorló orvosoknak is feltétlenül érdemes megismerniük (1. táblázat).

## A tumormarkerek besorolása, osztályozása

A tumormarkerek besorolása részben a képződés vagy kimutatás helye szerint történik, de osztályozási szempont a jellegzetes vegyületcsoportok esetleges jelenléte, vagy a sajátos funkciók felismerése is.

Közlésre érkezett: 2003. október 20.  
Elfogadva: 2003. december 20.

Levelezési cím: Dr. Ottó Szabolcs,  
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,  
Ráth György u. 7-9. Tel.: 1-224-8688, Fax: 1-224-8715,  
E-mail: sz.otto@oncol.hu

A kimutatás helye szerint celluláris és extracelluláris – vagy keringő – markerekről beszélhetünk, s míg az előbbi csoport tagjait (például p53, uPA, hormonreceptorok) zömmel a daganatszövetből, addig az utóbbiakat a testnedvekből lehet kimutatni. Ezen csoport tagjait „tumorhoz társult antigéneknek” vagy „keringő tumormarkereknek” is nevezzük, s ezek jelzik legjobban a daganatos állapot változását (20, 27). Kiterjedt klinikai alkalmazásuk nagyban növelte a rosszindulatú daganatok felismerésének és gyógykezelésének hatékonyságát. A leggyakrabban vizsgált tumormarkereket, illetve ezek kombinációit a 2. táblázat foglalja össze, daganattípusok szerint.

A fentiekén kívül számos hormon túlprodukcója, illetve a fiziológias termelődés helyétől eltérő szövetekben történő megjelenése (3., 4. táblázat) gyakran utal malignus sejtfolymatokra.

Számos fehérje, peptid, enzim is szerepelhet esetenként jelzőanyagként, amelyek megjelenését, emelkedett mennyiségét azonban nemcsak a

tumoros, hanem a kísérő gyulladáso, nekrotikus folyamata is előidézheta, így értékelésük csak kellő kritikával történhet (5. táblázat).

A gyógyító és a kísérletes orvostudomány számára az ideális segítséget az jelentené, ha a tumormarkerek már korai stádiumban kimutatná a daganat jelenlétét, jeleznék növekedését, szóródását, a gyógykezelés eredményességét (vagy eredménytelenségét). A rendszernek azonban korlátai vannak, amelyek részben a daganatsejtek biológiai tulajdonságaiból, részben pedig a módszerekből fakadnak (10). A tumormarkerek ugyanis – kevés kivételtől eltekintve – nem malignitás-specifikusak, számos tagjuk csak áttétes rákokban pozitív, ezért a daganatok szűrésére, korai felkutatására nem alkalmasak. A már felismert daganatos folyamata követésére azonban többségük kiválóan használható, főleg az egyes tumormarker-vizsgálatok ésszerű kombinációjával.

Továbbá, a testnedvek (főleg vérszérum) anyagainak vizsgálata mellett, az immunhisztokémia segítségével számos biológiai markert azonosított-

1. táblázat. A klinikai gyakorlatban használatos legfontosabb tumormarkerek főbb jellegzetességeinek összefoglalása, az elsődleges klinikai alkalmazás területei\*

Marker	Biokémiai tulajdonságok	Molekulásúly	Elsődleges klinikai alkalmazás
Alfa-foetoprotein (AFP)	Glikoprotein; 4% szénhidrát	70 kD	Primer hepatocelluláris és csírasejtes tumorok
Cancer antigén 125 (CA 125)	Mucin	200 kD	Ováriumrák monitorizálása és prognosztizálása
Cancer antigén 15.3 (CA 15.3)	Mucin	>250 kD	Emlőrák monitorizálása
Cancer antigén 72.4 (CA 72.4)	Glikoprotein	48 kD	Gyomorrák monitorizálása
Cancer antigén 19.9 (CA 19.9)	Lewis <sup>a</sup> vércsoportantigénnel rokon glikoprotein	1000 kD	Hasnyálmirigyrák monitorizálása
Carcinoembryonalis antigén (CEA)	Glikoprotein, 45-60% szénhidrát	180 kD	Emésztőszervi és egyéb adenocarcinomák monitorizálása
CYFRA 21-1	A cytokeratin 19 fragmentjei	30 kD	Hólyag- és tüdőrák monitorizálása
Ösztrogénreceptor	Nukleáris transzkripció faktor	65 kD	A várható terápiás válasz predikciója emlőrákban
Human chorion gonadotropin (hCG)	Glikoprotein, két nem kovalensen kötődő alegységből (α és β)	36 kD	Nem-seminomás csírasejtes tumorok, choriocarcinomák, hydatiform mola, seminomák diagnosztikája, monitorizálása. Csírasejtes tumorok prognosztizálása
Neuronspecifikus enoláz (NSE)	Az enoláz enzim dimerje	87 kD	Kissejtes tüdőrák, neuroblastoma, apudoma monitorizálása
Placenta alkalikus foszfatáz	Az alkalikus foszfatáz hőstabil izoenzimje	86 kD	Csírasejtes tumorok (seminomák) monitorizálása
Progeszteronreceptor	Nukleáris transzkripció faktor (A és B)	94 kD és 120 kD	A várható terápiás válasz predikciója emlőrákban
Prostata-specifikus antigén (PSA)	Glikoprotein, szerinproteáz	36 kD	A prosztatarák szűrése, diagnosztikája és monitorizálása
Squamous cell carcinoma antigén (SCC)	A T4 tumorantigén glikoprotein szubfrakciója	48 kD	A laphámsejtes rákok diagnosztikája és monitorizálása
Szöveti polipeptid antigén (TPA)	A cytokeratin 8, 18 és 19 fragmentjei	22 kD	A hólyag- és tüdőrák monitorizálása
Szöveti polipeptid-specifikus antigén (TPS)	A cytokeratin 18 fragmentje	22 kD	Az áttétes emlőrák monitorizálása
S-100 protein	Ca-kötő asztroglialis fehérje két alapegysége (a, b) homo- és heterodimer formát képez	21 000 kD	Központi idegrendszer károsodásai, primer és áttétes daganatai. Melanoma monitorizálása, prognosztizálása

\*Anticancer Res 19:2785-2820, 1999

tak, s a korszerű genetikai technikákra alapozott kutatások a malignus elváltozások számos lényeges és alapvető fontosságú molekuláris biológiai jegeit tárták fel (2, 3, 5).

Egy adott marker szövetből és szérumból történő egyidejű kimutatása megnövelheti a rosszindulatú sejtfolymat jelenlétének a gyanúját, már egészen korai stádiumban. Sajnos ez nem mindig sikeres, mivel függvénye a „tranzit időnek”, többek között annak, hogy a marker meddig tartózkodik a szövetben és a szérumban és milyen a metabolizmusa. Az ilyen markerek felkutatása elsőrendű feladat, mivel „ideális” diagnosztikus tumormarkerként szerepelhetnének, s a kórlefo-lyás során hűen tükrözhetnék a betegségben bekövetkező változásokat, esetleges prognosztikus értékkel (10).

Kétségtelen, hogy a rákok egyedi molekuláris analízise az aktivált onkogének gátlásán, vagy a tumorsuppresszor gének károsodott működésének visszaállításán alapuló specifikus kezelések alkalmazásához fog vezetni.

Továbbá, a jövőben a rák korai felkutatása és megelőzése egyre fontosabb tényezővé fog válni a daganatos betegségek kezelésében. A keringésbe bejutó növekedési faktorok, onkogén-termékek és „tumorhoz társult antigének” kombinált vizsgálata jelentősen növelni fogja néhány rák korai kimutatását és kórjóslatának realisabb megítélését (2, 3, 6, 13, 15, 25).

Példaként említhető, hogy a hagyományos CA 125 két újabb markerrel (OVX1 mucin-antigén és M-CSF makrofág kolóniastimuláló faktor) történő párhuzamos vizsgálata, illetve ezek együttes kimutatása az epitheliális ováriumrákok 98%-ában lehet eredményes, amely a transzvaginális ultrahangvizsgálatok szükségességét kb. felére képes csökkenteni (2, 14).

### A biomarkerek kiválasztásának folyamata

A szerzők többsége egyetért abban, hogy a jelenleg ismert „biomarkerek” a rosszindulatú daganatok szűrésére (a prosztataspecifikus antigén, PSA kivételével) nem ajánlhatók. Egy marker használata ugyanis akkor lehetne sikeres a szűrésben, ha a szenzitivitása legalább 95%-os lenne, hasonló mértékű specificitással. Ez a követelmény azt jelentené, hogy egy adott daganatcsoportba tartozó 100 egyén közül a marker 95-nél lenne emelkedett értékű, tehát „pozitív” eredményű – 95%-os szenzitivitású –, s csak 5 esetben adna ún. „álnegatív” eredményt. Továbbá, 100 egészséges, vagy nem-daganatos ember esetében 95-nél látnánk „negatív” eredményt, csupán 5 egyén „álpozitív” reakciójával (95%-os specificitás).

A fentiekre tekintettel, bár a szűrésben a markerek szerepe jelenleg igen korlátozott, a jövő stratégiája azonban a „biomarker-fejlesztő laboratóriumokban” rejlik, amelyet az USA-ban már létre is hoztak, „Korai Kimutatási Kutatási Hálózat” néven, a Nemzeti Rákintézet felügyelete alatt. Az intézet ellenőrzi a hitelesítő laboratóriumokat és klinikai adatbankokat is, a szűrési programok munkájának irányításával és összehangolásával kiegészítve.

2. táblázat. Az egyes daganattípusok a leggyakoribb tumormarker-kombinációkkal

Bronchusrákok kissejtes nem kissejtes	NSE, TPA TPA, CEA
Emlőrák	CA 15-3, CEA, TPA
Gastrointestinalis rákok vastag-, végbél gyomor pancreas máj	CEA, CA 19-9 CEA, CA 72-4 CEA, CA 19-9, CA 72-4 AFP, CEA, TPA
Nőgyógyászati rákok	CA-125, CEA, TPA, IL-6
Urogenitalis rákok hólyag prosztata here	TPA, CA 19-9 (vizelet) PSA, TPA
seminoma nem seminoma	béta-HCG, AFP, NSE béta-HCG, AFP
Fej-nyaki rákok	SCC
Melanoma	S100

3. táblázat. Eutopicus hormonképzés az egyes daganatfajtákban. A kiválasztott hormonok és kórélettani hatásai

Tumor	Hormon	Hatás
Mellékvesevelő-tumorer pheochromocytoma neuroblastoma	adrenalin	katekolaminok és metabolitok fokozott kiválasztása a vizeletben
Mellékvesekéreg-tumorer	aldoszteron kortizol	Conn-szindróma szérumelektrolit-változás
Hypophysistumorer	prolaktin növekedési hormon	Cushing-szindróma, fokozott 17-ketoszteroidkiválasztás a vizeletben
A pancreas Langerhans-sejt- tumerei (insulinoma)	inzulin	vércukorszint-ingadozás
A pancreas nem béta insulinomája (gastrinoma)	gasztrin	
Mellékpajzsmirigy-adenoma	parathormon	szérumkalciumszint- ingadozás
Medullaris pajzsmirigyrák	kalcitonin	
Choriocarcinoma	HCG	

4. táblázat. Az ectopicus hormonképzés szokatlan formái néhány rosszindulatú daganat esetében

Apudomák kissejtes hörgőrák carcinoid tumorer a pancreas szigetsejttumerei rosszindulatú epitheliális thymomák	ACTH lipotrofin (LPH) vazopresszin (AVP) kalcitonin, parathormon gasztrin (inzulin, glukagon)
Nem apudomák a tüdő epidermoid és adenocarcinomái	kalcitonin, parathormon növekedési hormon, prolaktin, inzulin, glukagon
Emlőrák	HCG, HPL, kalcitonin, parathormon, ACTH

A biomarker-fejlesztéseknek különleges rendje és szerkezete van. Öt fázison megy keresztül, s ez a fázisbeosztás hasonlít a gyógyszerkutatásban már jól bevált rendszerhez (26, 28).

Az 1. fázis a preklinikai, feltáró folyamatokat foglalja magába. Elsődleges célja, hogy azonosítsa a lehetségesen hasznos biomarkerekhez vezető utakat, megfelelő fontossági sorrenddel. A vizsgálati minták szövetharabok vagy testnedvek (elsősorban vérszérum) lehetnek, daganatos betegekből és „nem rákos” kontrollokból, amely csoportokban a „rákon kívül” egyéb tényezők (pl. nem, kor, faji jelleg, életvitel jellemzőinek) egyeznie kell. A szérum, mint „nem-invazív” úton nyert vizsgálati anyag, elsőrendű jelentőségű. A szenzitivitást és specificitást statisztikai elemzésekkel határozzák meg, megbízható és ismételhető módon.

A 2. fázis a „nem-invazív” módszerrel kapott minta klinikai vizsgálata és hitelesítése, annak feltárása, hogy a valóban klinikailag észlelhető betegség kimutatására alkalmas, vagy nem alkalmas, s az adott biomarker képes-e a betegség korai kimutatására. A kontroll személyekkel kapcsolatos markerszintek értékelésénél számos tényezőt (l. fent, nem, kor, stb.) kell ugyancsak figyelembe venni.

A 3. fázis „retrospektív”, hosszú távú vizsgálatokat takar; alkalmas-e az adott marker a betegség korai felkutatására, a klinikai tünetek megjelenése előtt, amelynek során meghatározzák a jelzésértékű szinteket az idő függvényében; hónapokkal/évekkel korábban jelzi-e a betegség indulását, s milyen a „szűrési pozitivitás”? Az adott területen szóba jöhető markereket összehasonlítják egymással, a „legígéretesebb” kiválasztása érdekében meg kell határozni, hogy milyen markerkombinációk növelhetik a szűrések találati arányát. Lényeges továbbá a „szűrési intervallumok” megállapítása is, amely már átvezet a 4. fázisba, az ismételt szűrés fontossága miatt.

A 4. fázis a „prospektív” szűrés területe, mivel az előző fázisban csak azt határoztuk meg, hogy az adott biomarkerekkel felfedezhető-e korán a betegség, de nem vizsgáltuk ennek stádiumát és természetét. Ezen fázisban tehát a „szűréssel pozitív” személyek meghatározott diagnosztikus módszerekkel történő vizsgálata a döntő tényező. Mivel a szűrés most már pontos diagnózishoz és gyógykezeléshez vezet, az etikai szempontok is nagyobb szerepet kapnak. Ezen folyamat egyik fontos mozzanata az „álpozitív”, további vizsgálatra tévesen beutaltak arányának a felmérése is. A másodlagos célok között már bizonyos „költség-hatékonysági”

és mortalitáscsökkentő adatok nyerése is szerepel, megfelelő „célzott-csoport” tagjai között, esetleges beválasztási, illetve kizárási feltételekkel. Az eredményeket „pozitív szűrési lelet és igazolt betegség”, „pozitív szűrési lelet igazolt betegség nélkül”, valamint „negatív szűrési lelet” csoportokba ajánlatos feltüntetni.

Az 5. fázis az ún. „rákkontroll-vizsgálatok” kategóriája. Ennek során meg kell állapítani, hogy a szűrési lakossági csoportban csökkent-e a „rákterher” (cancer burden), amely azt jelenti, hogy ha képesek is vagyunk egy adott rosszindulatú daganatot az adott markerrel korán felismerni, van-e a felfedezett tumorokra hatékony gyógykezelés? Melyek a szűrés nehézségei, milyen részvételi arány érhető el az adott módszerek mellett és milyen a mortalitáscsökkenés, mint elsődleges cél? Az utolsó fázisban már jelentősen megnő a számítógépes „modellezés” szerepe is.

Természetesen egy adott biomarkernek nem kell minden esetben a fázisok mindegyikén végigmennie, pl. ha már korábban sikerült az adott marker azonosítása és „az elfogadható minimum valós és álpozitív arány” meghatározása a szűrésben, akkor a rutin felhasználás - egy adott daganatfajttal, adott feltételrendszerben - korábban elkezdődhet.

### A szérum tumormarker-értékeket befolyásoló tényezők

A keringő tumormarker-koncentráció aktuális értékét nemcsak a tumor jelenléte (nagysága), vagy hiánya befolyásolja, hanem más biológiai tényezők is. Emelkedett értéket eredményezhetnek esetenként pl. gyulladáshoz degeneratív megbetegedések, metabolikus, vagy kiválasztási zavarok, terápiás beavatkozások, terhesség, stb.

„Álnegatív” lehet az eredmény, ha kevés a marker termelő tumorsejtek száma, ha részleges a kiválasztás, immunkomplex képződése, felgyorsult lebomlás, vagy ürülés esetén (23, 28).

### Mintavétel, -tárolás

Bár a fenti tényezők mind lényegesek lehetnek, sokszor nem tudjuk befolyásolni őket, esetleg fel sem ismerjük szerepüket. Az anyagvétel és -tárolás azonban kizárólag tőlünk függ, s szabályainak betartása nagymértékben befolyásolja a mérések eredményét.

Alapvető előírás az éhgyomri mintavétel. Ha a reggeli időpont nem tartható, a vérvételt megelőzően minimum 4 órával a beteg ne egyen.

A perifériás véna (könyökhajlat!) a legalkalmasabb hely, s a leszorítás okozta pangás idejét a lehető legrövidebb időre kell korlátozni.

Alvadásgátló használata kizárandó, s mivel a feldolgozáshoz (és a hozzátartozó tároláshoz) minimum 3 ml szérum szükséges, 10 ml vér levétele ajánlatos.

A vérmintát 1-2 óráig állni hagyjuk (kizárólag szobahőn), majd hűtött centrifugában a szérumot izoláljuk, 2-3 adagban megfelelő zárható csőben frakciókra bontjuk, s -20°C alatt tároljuk, esetle-

5. táblázat.  
A kiegészítő markerként  
használatos enzim- és  
speciális szérumfehérje-  
csoportok

Alkalikus és savanyú foszfatáz
Timidinkináz
Proteázok
Növekedési (growth) faktor (IL-6)
Ferritin
Béta-2-mikroglobulin
Tireoglobulin

ges ismétlések, későbbi összehasonlító vizsgálatok miatt.

A lipémiás, hemolizált minta vizsgálatra alkalmatlan. A fagyott mintákat a későbbiek során, szükség szerint, szobahőmérsékleten hagyjuk felolvasni, 1–2 óra leforgása alatt.

A fenti folyamat a minőségbiztosítás elengedhetetlen része (7).

### Az értékelés alapfogalmai

A szenzitivitás, specificitás gyakorlati értelmezésére már utaltunk, képletben is ki lehet fejezni azonban őket, csak úgy, mint a prediktív értéket.

- Szenzitivitás = a kóros értékek száma / az összes rákos beteg száma
- Specificitás = a normális értékek száma / az összes nem-rákos eset száma

A szenzitivitás tehát egy adott daganatnál az emelkedett markerkoncentráció átlagos valószínűségét adja meg, míg a specificitás azt mutatja, hogy a marker mennyire képes „kiválogatni” a tünettel megjelenő betegeket.

- Pozitív prediktív érték = a helyesen kóros eredmények száma / az összes kóros eredmény száma – amely a kóros eredmény hátterében meghúzódó malignus folyamat valószínűségére utal.
- Negatív prediktív érték = a helyes normális eredmények száma / az összes normális eredmény száma – mely jelzi, hogy egy normális eredmény mögött milyen valószínűséggel nincs malignus folyamat.
- „Cut off” érték: koncentrációs küszöbérték, amelynek nagysága egy adott vizsgálatban, vagy kísérletben megválasztható, többnyire a szenzitivitás és specificitás optimális értékét véve alapul. Általában a 95%-os specificitáshoz tartozó koncentrációt fogadják el.

### A klinikai gyakorlat legfontosabb markerei

Az egyik legrégebbi tumormarker, „oncofoetalis fehérje” a CEA (carcinoembryonalis antigén) a markerek ún. „állatorvosi lova”, amely jól szemlélteti a többi jelzőanyag erőnyeit és hibáit is, jól tükrözve helyüket és értelmüket a klinikai gyakorlatban. Az embrionális fejlődés során – mint sejtfelszíni antigén – képződik a pancreasban és a gastrointestinalis traktusban, s szintézise felnőtt korban sem áll le teljesen. Normális értéke szérumban 0–5 ng/ml, felezési ideje 1–2 hét.

Sajnálatos módon nemcsak daganatos állapotokban, hanem dohányosoknál (annak mértékétől függően!), s néhány jóindulatú megbetegedésben is (6. táblázat) emelkedhet a CEA szérumban (28). A „dohányos-érték” általában 0–9 ng/ml, míg az ún. „jóindulatú” megbetegedésekben (az epithelium metaplasziája és displasiája mellett) kb. 80%-ban nem mérünk 10 ng/ml-t meghaladó értéket.

Magas téves pozitív aránya miatt szűrésre nem alkalmas, kb. 250 CEA-pozitív egyénből csak egyenél várható malignus tumor. Speciális gastroenterológiai osztályon azonban – jellemző tünetek mellett – a vastag- és végbélrák „prevalenciája” (a vizsgált csoportban a tumorosok aránya) tízszer magasabb. A pozitív eredmények előrejelző értéke tehát egy nagyságrenddel nő.

Az esetleges diagnosztikai szempontokat mérlegelve, a preoperatív CEA-érték csak korlátozott diagnosztikai információt jelent. 10 ng/ml alatt – a jóindulatú megbetegedésekkel való interferencia miatt – alig értékelhető. 10–20 ng/ml között a „tumorgyanú” felvethető, s 20 ng/ml feletti érték fölött már nagy valószínűséggel rosszindulatú sejtfolyamat áll.

Nem specifikus kizárólagosan egyetlen tumorlokalizációra sem, bár az érzékenység mértéke nem egyforma. Az érzékenység (csökkenő sorrendben) pancreas-, vastagbél-, végbél-, tüdő-, máj-, emlő-, egyéb gastrointestinalis, nőgyógyászati és medulláris pajzsmirigy-carcinoma.

Más testnedvek CEA-tartalma is lehet informatív. A vizeletben 35 ng/ml érték felett (húgyúti fertőzés nélkül) elsősorban hólyagrak gyanúja merül fel. Egyéb daganatok (vese, prosztata, vastag- és végbél) csak akkor eredményeznek magasabb vizelet-értéket, ha már betörték a vizelet-traktusba. A liquorban észlelt emelkedett érték elsősorban agyi áttétet jelez.

A fentiekre tekintettel joggal tehetjük fel a kérdést: mire alkalmas tehát a CEA vizsgálata?

Elsősorban a terápia hatékonyságának és a betegség prognózisának a megítélésére. A folyamatos észleléshez azonban szükség van az ún. „egyéni alapérték” ismeretére, amely a műtét, vagy egyéb gyógykezelés előtti markerszintet jelenti, s végig viszonyítási alapot képez. A markerszint átlagosan 3–6 hónappal előbb jelzi a visszatérő vagy áttétképző daganatot, mint a klinikai tünetek, vagy képalakító módszerek eredményei. Ezért az ellenőrző periódusokat is a fenti időtartamokban érdemes meghatározni.

A CEA értéke a betegkövetésben abban is megnyilvánul, hogy kombinációban még hatásosabban képes a terápia hatékonyságának az ellenőrzésére, a rosszindulatú sejtfolyamat kontrollálására (7. táblázat). A fenti táblázat példaértékű más markerek esetére is, az ésszerű (korlátozott számú) kombinációk ugyanis a klinikai észlelés

<i>Malignus</i>	<i>Pozitivitás %</i>
Pancreas	92
Colorectalis	60-70
Bronchus	60-70
Máj	60-70
Emlő	50
Uterus	50
<i>Benignus</i>	
Dohányos	15-20
Idült gyulladás	15-20
Májbeteg	40

6. táblázat.  
A CEA megjelenése daganatos és nem-daganatos állapotokban. Pozitív eredmény előfordulásának gyakorisága

folyamán biztonságosabb megítélésre adnak lehetőséget (5, 19, 20, 24).

A fentiek tükrében, a megfelelő kombináció értékét jól szemlélteti a heretumorok felismerésében és követésében hasznosítható „három tumormarker”-modell (AFP, HCG, NSE), amely nagyban hozzájárul ahhoz, hogy a heretumorok kezelése az onkoterápia egyik „sikerágazata”, amely területen a markerek szerepe nem szűkül a monitorizálásra, de differenciáldiagnosztikai funkciója is jelentős (7, 13). A marker-modell két kulcs-eleme az AFP és HCG. Az NSE jelentősége kisebb, mivel szérumszintjét a tumorsejtek szétválása jelentősen befolyásolja, ezért korai stádiumban alig hasznosítható. Ismeretes azonban, hogy nem-seminomás daganat is adhat seminomás áttétet, s ilyen esetek felismerésében már az NSE-nek is szerepe lehet.

Kemoterápia során a markerek meghatározása minden ciklus előtt kötelező. Műtétet követően pedig az AFP 5 napon, míg a HCG 1–2 napon belüli csökkenése eredményes beavatkozást, illetve a további kezelések folyamán jó prognózist jelent. Ennek megerősítésében az LDH-meghatározásoknak előnyös kiegészítő szerepe lehet. Az első 6 hét fontos prognosztikai információkat nyújthat. Terápia után pedig az emelkedő markerszintek több hónappal előre jelezhetik relapsus bekövetkezését.

A tumormarker-vizsgálatok kivételes helyet foglalhatnak el a serosus és differenciálatlan petefészekrákok betegkövetésében, a terápia monitorizálásában. A CA 125 (ovariális antigén) fiziológiásan a petefészek, hasnyálmirigy, epehólyag, gyomor, hörgő, vese és vastagbél epitheliumában fordul elő (8, 14, 28). A műtét, illetve kemoterápiás kezelés előtt (a megfelelő képalkotó eljárások mellett) a szérum CA 125 vizsgálata mindig elvégzendő. A marker szérumszintjében végbemenő változások ugyanis többnyire reálisan tükrözik a tumor méretében a kemoterápia hatására végbemenő változásokat, azaz összefüggenek a terápiás válasszal, sőt még a túléléssel is. Kötelező tehát minden kemoterápiás ciklus előtt a CA 125 meghatározását elvégezni.

A marker szintjének változása a képalkotó eljárások indikációját is befolyásolhatja. Soronkívüli CT elvégzése javasolt pl. abban az esetben, ha 3 ke-

moterápiás ciklust követően a CA 125-érték „negatív” válik. Továbbá, ha egy betegnél részleges remissziót látunk a szokásos 6 kemoterápiás ciklus után, s a markermérések szerint folyamatosan csökken a daganat tömege, érdemes megkockáztatni a kezelés újabb 3 cikluson át történő változatlan folytatását. Mivel a CA 125 az utánkövetés során nagy pontossággal előre tudja jelezni recidíva kialakulását, meghatározása minden kontrollvizsgálat alkalmával ajánlatos. CT-scant akkor javasolt végezni, ha a markereredmények progressziót valószínűsítene (14, 23).

Mint a keringő tumormarkerek korábbi felsorolásánál említettük, ezen jelzőanyagok szűrésre nem alkalmasak, kivéve a PSA-t. Bár az irodalomban a prosztaták korai felismerése tünetmentes népeségből ma is vita tárgyát képezi, szaporodnak az adatok és bizonyítékok, amelyek arra utalnak, hogy e nagy pusztító erejű daganat szűrése feltétlenül indokolt (1, 4, 9, 21, 22). A szűrési programok szervezésénél mérvadó WHO-ajánlások ezt az igényt egyértelműen alátámasztják.

Melyek ezek a kritériumok és hogyan illeszthetők a prosztatárászás rendszerébe?

1. A szűrendő daganat incidenciája (évi új bejelentett esetek száma) magas.

A prosztaták Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter 2001-es adatai szerint a férfi daganatok incidenciasorrendjében az 5. helyet foglalja el, 2304 új daganattal (17, 18). A magas incidenciáérték miatt tehát ennek a követelménynek megfelel (külföldön, pl. az USA-ban ez a szám még magasabb, s egyes államaiban még az első incidenciá-helyet is elfoglalhatja). A prosztaták a 2001-es hazai mortalitási statisztikában is az 5. helyen áll, igen jelentős (1316) esetszámmal.

2. Rendelkezésre állnak a hatékony szűrési eszközök.

Jelen esetben ez elsődlegesen a szérum PSA-szintjének meghatározását jelenti, a követő rectalis-digitális, illetve szükség szerint transrectalis ultrahangvizsgálattal (amelynek alapján történhet a tumor biopsziája). Az Amerikai Ráktársaság és az Amerikai Urológiai Szövetség 50 év felett évente PSA-meghatározást és rectalis-digitális vizsgálatot javasol szűrőmódszerként, amelyet nagyobb tanulmányok is alátámasztanak (11, 21).

A fentiek alapján javasolják a szabad és kötött PSA párhuzamos meghatározását, mivel ráknál kisebb, benignus elváltozásoknál pedig nagyobb a szabad PSA aránya. A szérumban ugyanis a PSA-molekulák egy része szabad formában (f PSA, 5–40%) kering, míg többsége (b PSA, 69–90%) alfa-1-kimotripsinhez kötött formában. Mivel a két molekula-típus biokémiailag eltér egymástól, külön specifikus immunreagens termelhető velük szemben, amely az izolált, párhuzamos meghatározást lehetővé teszi. Ezen vizsgálatok jelentősen csökkenthetik az álpozitivitást, s a következményes negatív biopsziák számát (4, 9).

7. táblázat.  
A CEA, CA 15-3 és a TPA kombinációja emlőráknál.  
Az egyes formák hatékonyságának ismertetése

Marker	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Lead time (hónap)*
CA 15-3	46	98	6
CEA	7	98	3
TPA	63	98	7
CA 15-3 + CEA	50	98	9
CA 15-3 + TPA	83	96	10
CEA + TPA	70	98	8
CA 15-3 + CEA + TPA	87	96	13

\* az az idő, amely az első kóros markerérték mérése és a tumorprogresszió klinikai tüneteinek a megjelenése között eltelik

## Ismeretlen kiindulású rákok

A gyakorlati orvoslás régi problémája az ismeretlen kiindulású rákok diagnosztizálása, kezelése és utánkötése (14). Ezen daganatcsoport igen színes képet alkot, közös jellemzője azonban, hogy csak áttétek révén kerülnek felismerésre. A kivizsgálás irányelvei ugyan ismertek, de pontos követésük sem eredményezi minden esetben az elsődleges daganat felismerését és lokalizálását. A fenti betegcsoport az összes rákos megbetegedések 3–5%-át teszi ki.

A tumormarker-vizsgálat nem elsődleges „tumorkereső” módszer, s az indokolatlanul nagyszámú marker meghatározás nemcsak drága, hanem értelmetlen is. A szövettani (esetleg immunhisztokémiai) vizsgálatokat követően, a szokásos vérkép-, illetve vérkémiai analízis mellett vizelet- és rejtett bélvérzés-vizsgálat ajánlatos. A további vizsgálatok (pl. endoscopia) előtt azonban – a tünetek és leletek függvényében – férfi betegnél AFP-, béta-HCG- és PSA-mérés javasolt, esetleges extragonadális csírasejtumor irányában, amely potenciálisan gyógyítható, s ezért kizárása indokolt. Másrészt a célzott hormonkezeléssel jól befolyásolható prosztatarák előfordulására is gondolhatunk.

## A hazai tumormarker-vizsgálatok tervezése, fejlesztése

Hogyan legyenek „ésszerűek” a hazai tumormarker-vizsgálatok? Ennek a folyamatnak melyek az akadályai? Hogyan lehet ezeket elhárítani, s a fejlesztés irányát milyen szempontok szerint kell megszabni?

Ismeretes, hogy az egészségügy működtetésének piaci szemlélete hazánkban is kezd érvényre jutni, számos szükségszerűséggel és vadhajtással. A szolgáltatóvá vált egészségügyi intézmények

„futnak a pénzük után”, amelynek megszerzése azonban nem kizárólag a teljesítmény, hanem a kivételezett helyzetet élvező működtető akaratának (vagy lehetőségeinek) is a függvénye. Maradva a tumormarker-vizsgálatoknál, a térítés többnyire a vegyszer, illetve a reagens árát sem fedezi, vagy csak éppen ezekre a tényezőkre terjed ki (16).

A hazai helyzet a nemzetközi elvárások tükrében lesújtó. Az Európai Közösség országaiban évente 200 millió ECU-t költenek tumormarker-vizsgálatokra, s a felhasználás üteme évről évre nő. Míg Ausztriában a vizsgálati szám általában 2,5 millió/év, Belgiumban 3 millió/év volt, addig hazánkban 2000-ben kb. 300 000 hasonló vizsgálatot végeztek (8. táblázat). Ennek körülbelül 20%-a az Országos Onkológiai Intézetben történt. Közel azonos lélekszámú országokról lévén szó, semmiképpen nem hihető, hogy a hazai szükséglet a fenti értéknek mintegy egytizede lenne. Az a feltevés sem fogadható el, hogy ezen államok pazarló bőséggel szórják szét a rendelkezésre álló pénzüsszeget. Kétségtelen tehát, hogy ezekre a vizsgálatokra nálunk is hasonló reális igény van. Kíváncsú, hogy térítésük a közeljövőben értéküknek megfelelően történjen. A korszerű onkológiai ellátás a gyökeres változásokat e téren sem tudja már nélkülözni.

A hazai elmaradás fontosabb okai azonban nemcsak pénzügyi jellegűek. A tumormarker-vizsgálatokat végző laboratóriumok több mint 90%-a legfeljebb 5000/év meghatározást végez. Munkaszervezésük nem megfelelő, a mintakezelés és -tárolás nem egységes feltételek között történik. A mintákat nem folyamatosan analizálják, hanem összegyűjtik, s ezért az eredményközlés lassú és bizonytalan. A minőségbiztosítás nem megoldott, az eredmények sokszor nehezen hasonlíthatók össze. Az egész rendszer tehát nehézkesen és pontatlanul működik, így az orvosi, betegágy melletti döntésekhez nem áll rendelkezésre kellő időben a megbíz-

8. táblázat.  
A tumormarker-vizsgálatok országos adatainak alakulása 5 éves periódusban (1998-2002)

OENO kód	A vizsgálat megnevezése	1998	1999	2000	2001	2002
24330	Human Chorio-Gonadotropin meghatározása szérumban	28 842	21 831	29 818	36 061	55 662
24721	Alkalikus foszfatáz izoenzim meghatározása	2 063	2 355	5 001	3 454	9 517
26620	Carcinoembryonalis antigén (CEA) meghatározása	48 504	53 808	66 636	89 983	108 072
26621	Szöveti polipeptid antigén (TPA) meghatározása	7 166	9 377	8 793	7 716	10 968
26623	CA 15-3 meghatározása	16 889	18 923	24 301	33 161	44 171
26625	CA 125 meghatározása	12 610	14 411	18 903	27 816	38 665
26626	CA 19-9 meghatározása	17 393	17 891	22 079	29 445	47 336
26627	CA 72-4 meghatározása	2 690	2 923	2 524	3 956	5 512
26629	Neuronspecifikus enoláz (NSE) meghatározása	3 713	4 075	3 158	3 289	5 583
2662B	Elszarusodó laphámsejtrák-antigén (SCC) meghatározása	492	623	356	477	737
2662C	Prosztataspecifikus antigén (PSA) meghatározása	57 979	56 449	74 177	95 064	130 910
2662G	AFP meghatározása szérumban	23 694	24 010	30 059	33 845	40 051
2662H	További tumormarkerek meghatározása	4 377	7 801	10 234	15 525	24 830
2662K	S100 protein meghatározása vérben	0	0	559	0	3 477
2662R	Cyfra 21-1 meghatározása	0	0	0	0	0
Összesen:		226 412	234 477	296 598	379 792	525 491

ható információ. A fajlagos vizsgálati költségek ebben a szervezésben lényegesen magasabbak, s a klinikai gyakorlatban fontos 15–20 faktorból esetenként csak 2–5 áll rendelkezésre.

Ismerve a fenti hibalehetőségeket, a fejlett egészségügyi háttérrel és megfelelő minőségbiztosítással, költség-haszon-számítással rendelkező országokban minimum 5-10 000 vizsgálatot végez egy laboratórium évente, s alacsonyabb várható mintaszám esetén be sem rendezkedik ezekre a meghatározásokra. A helyenként irreálisan alacsony vizsgálati szám mellett számos laboratóriumban fennmaradtak olyan, 10-15 évvel korábban meghonosodott technikai rendszerek, amelyek országos szinten tovább rontják a hatékonyságot és indokolatlanul emelik a költségeket. A feltételek megvénként is eltérőek lehetnek, nincs országosan érvényes, egységes rendszer. A tumormarker-vizsgálatok információs értékét még a hazai onkológiai gyakorlatban sem ítélik meg reálisan és egységesen, részben a fenti tényezők, részben pedig az oktatás és a továbbképzés hiányosságai miatt.

### Tumormarker-centrumok kialakítása

Néhány regionális centrum működtetése javíthatná a terület gyors és korszerű ellátását, s számításaink szerint a fajlagos vizsgálati költségek körülbelül 20–25%-kal csökkennének. A szervezés átalakítása tehát az Országos Egészségbiztosítási Pénztár idevágó kiadásait nem növelné, sőt, esetenként csökkentené, mivel az eredményt a klinikus nem utólag, esetleg hetek múlva kapná kézhez, hanem időben, még a terápia indításakor, illetve a folyamatos betegkövetés során; így a hatástalan terápiát azonnal le tudnák állítani, ami jelentős költségkímélést tenne lehetővé.

Az első év tapasztalatai alapján már meg lehetne ítélni további centrumok kialakításának ésszerű feltételeit és azok reális működési költségeit. A központosított analitikai rendszer kiépítését az is indokolná, hogy a tumormarkerek koncentrációjának meghatározása különböző kereskedelmi termékekkel eltérő adatokhoz vezethet, és referens-tartományuk is különböző, ami a nemzetközi összehasonlítást már nem teszi lehetővé.

Az egységes diagnosztikai és betegkövetési elveket nemzeti szinten kell kialakítani és elfogadtatni, a nemzetközi elvárások tükrében, reális költségtervezéssel. Az egészségügyi vizsgálatok árfedezeti és visszatérülési költségei ugyanis állandó elemzések és viták tárgyát képezik. A fedezeti költségeket nagyban emelik az új technológiák. Több tanulmány eredménye utal arra, hogy a monoklonális antitestekkel, számítógépes programokkal és az automatikus, implantálható defibrillátorokkal kapcsolatos technológiai fejlődés képezi az utóbbi évtized legnagyobb költségnövelő hatását. Mivel a monoklonális antitest-technika forradalmasította a tumormarkerek meghatározását és kiterjedt alkalmazását is, ezen vizsgálatok költségeit és hozzáadott elemzések sora vizsgálta. Ezen vizsgálatok (bár számos ellentmondó adatot is tartalmaznak) rávilágítanak arra, hogy a betegkövetésben, a korszerű

sugár- és kemoterápiában „ésszerű” alkalmazásuk nélkülözhetetlen, s hozadékuk messze meghaladja a tétítés költségeit (12, 15).

### Irodalom

1. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 58:417-424, 2001
2. Bast RC, Jr. Perspectives on the future of cancer markers. *Clin Chem* 39:2444-2451, 1993
3. Borggaard BW, Jorgensen LGM. Cancer-related genes. *J Tumor Marker Oncol* 16:79-84, 2001
4. Daher R, Beanini M. Prostate-specific antigen and new related markers for prostate. *Clin Chem Lab Med* 36:671-681, 1998
5. Duffy MJ. Clinical use of tumor markers: a critical review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38:225-262, 2001
6. Eckhardt S. A tumormarker kutatás mai helyzete és jövő kilátásai. *Orvosképzés* 3:4-11, 1995
7. Focus Group. Quality requirements and control: EGTM Recommendations. *Anticancer Res* 19:2791-2794, 1999
8. Focus Group. Tumour markers in germ cell cancer: EGTM Recommendations. *Anticancer Res* 19:2795-2798, 1999
9. Focus Group. Tumour markers in prostate cancer: EGTM Recommendations. *Anticancer Res* 19:2799-2801, 1999
10. Jorgensen LGM, Brandslund IJ. Evaluation of tumor markers and clinical needs. *J Tumor Marker Oncol* 16:13-16, 2001
11. Labrie F, Dupont A, et al. Decrease of prostate cancer death by screening: first data from the Quebec prospective and randomized study. *ASCO Annual Meeting Highlights for 1998*. 34th Annual Meeting, Alexandria, USA, MAC Publisher, 1998, pp. 12-14.
12. Logue LJ. Reimbursement of tumor marker tests. *Clin Chem* 39:2435-2438, 1993
13. Magdalénat H. Tumor markers in oncology: past, present and future. *J Immunol Meth* 150:133-143, 1992
14. Minimális klinikai onkológiai ajánlások (ESMO). Magyar fordítás (szerk.: Szántó J.), a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság kiadványa, Debrecen, 2002
15. O'Brien N, Maguire TM, O'Donovan N, et al. Mammaglobin a: a promising marker for breast cancer. *Clin Chem* 48:1362-1364, 2002
16. Ottó S, Schumann B. A tumormarker-vizsgálatok tervezése és fejlesztése Magyarországon. *Lege Artis Med* 9:114-117, 1999
17. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 46:111-117, 2002
18. Ottó Sz. Cancer epidemiology in Hungary and Béla Johan National Program for the Decade of Health. *Pathol Oncol Res* 9:126-130, 2003
19. Pritzker KPH. Cancer biomarkers: Easier said than done. *Clin Chem* 48:1147-1150, 2002
20. Publication Committee. European Group on Tumour Markers: Consensus Recommendations. *Anticancer Res* 19:2789-2790, 1999
21. Romics I. Prosztatarrákszűrés – lehetőségek és realitások. *Kórház* 5:16-18, 1998
22. Schumann B. Első multicentrikus prostata carcinoma szűrés Magyarországon. *Kórház* 11:17-18, 1995
23. Schumann B. Keringő tumor markerek klinikai alkalmazása. *BYK Sangtec GmbH Budapest*, 1998
24. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 48:1151-1159, 2002
25. Suhail MA, Leitzel K, Chinchilli VM, et al. Relationship of serum HER-2/neu and serum CA 15-3 in patients with metastatic breast cancer. *Clin Chem* 48:1314-1320, 2002
26. Sullivan Pepe M., Etzioni R, Feng Z, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:1054-1061, 2001
27. Suresh MR. Classification of tumor markers. *Anticancer Res* 16:2273-2278, 1996
28. Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications. Eds. Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, et al. *AACC Press, Washington (USA)*, 2002