

A klasszikus szérumtumormarkerek helye a felnőttkori daganatok kivizsgálásában és a terápia monitorizálásában

BARTHA-TATÁR ANITA, KAPPELMAYER JÁNOS, NAGY BÉLA JR.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

Köszönetnyilvánítás: Dr. Nagy Béla Jr. köszöni a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (FK 135327) támogatását.

Levelezési cím:

Dr. Nagy Béla, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Laboratóriumi Medicina Intézet, 4032 Debrecen,
Nagyerdei krt. 98., e-mail: nagy.bela@med.unideb.hu,
tel.: 06-52-340-006/50161-es mellék

Közlésre érkezett:

2023. március 17.

Elfogadva:

2023. április 19.

A daganatos megbetegedések a kardio- és cerebrovaszkuláris kórképek mellett jelenleg is vezető haláloknak számítanak, incidenciájuk évről évre tovább emelkedik. A malignus betegségek korai felismerése, majd a komplex kezelés utáni szoros nyomon követése elengedhetetlen a betegek túlélése érdekében. Ebben a különböző radiológiai vizsgálatok mellett szerepük van bizonyos rutin labordiagnosztikai teszteknek, nevezetesen a tumormarkereknek. Ezeket a döntően fehérjetermészetű mediátorokat a tumorsejtek termelik és szekretálják, vagy tágabb értelemben a tumor kialakulására válaszul maga a szervezet expresszálja kóros mennyiségben. A tumormarkerek mérése döntően szérummintából történik, de egy korai, lokális folyamat érzékenyebb detektálása érdekében egyéb testfolyadékokból, például peritoneális folyadékból, likvorból vagy pleurális folyadékgyüleméből is történhet. Mivel egy tumormarker szérumkoncentrációját számos nem malignus körülmény is befolyásolhatja, az eredmények helyes interpretálásához a vizsgált személy teljes klinikai státuszát figyelembe kell venni. Jelen összefoglaló közleményünkben a teljesség igénye nélkül néhány fontos aspektusát gyűjtöttük össze a legismertebb tumormarkereknek. *Magy Onkol* 67:116-123, 2023

Kulcsszavak: tumormarker, prognosztikai biomarker, terápia-monitorozás, egyéb testfolyadék

Malignancies are considered as leading cause of death in parallel to cardio- and cerebrovascular diseases and their incidence is still growing from year to year. Early detection and monitoring of cancers after complex therapeutic interventions are essential for the survival of patients. In these aspects, beside radiological investigations, some lab tests play a key role, namely the tumor markers. These mostly protein-based mediators are produced in a large quantity by either cancer cells or the human body itself in response to the development of tumor. Measurement of tumor markers is usually assessed in serum samples, however, to locally detect an early malignant event, other body fluids, such as ascites, cerebrospinal fluid, or pleural effusion sample can also be analyzed. Due to the potential effects of other non-malignant conditions on the serum level of a tumor marker, the entire clinical status of investigated person needs to be considered for the correct interpretation of these results. In this review article, we summarized some important characteristics of the most widely used tumor markers.

*Bartha-Tatár A, Kappelmayer J, Nagy B Jr. The role of classic serum tumor markers in the diagnosis and treatment monitoring of solid tumors in adults. *Magy Onkol* 67:116-123, 2023*

Keywords: tumor marker, prognostic biomarker, treatment monitoring, other body fluid

BEVEZETÉS

A daganatos megbetegedések továbbra is súlyos népegészségügyi problémát jelentenek világszerte, mivel incidenciájuk évről évre növekvő tendenciát mutat mindkét nemből, különösen a fejlett országokban. A GLOBOCAN (Global Cancer Statistics) felmérése 2020-ra 19,3 millió új betegről számolt be, közülük 10 millió eset fatális kimenetelű volt (1). Jelenleg az emlőrák (11,7%) és a tüdődaganat (11,4%) a két leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú kórkép, amelyet a kolorektális (10%), a prosztatata- (7,3%) és a gyomordaganat (5,6%) követ. A mortalitás tekintetében a tüdőtumor (18%) vezeti a listát a kolorektális (9,4%), a máj- (8,3%), a gyomor- (7,7%) és az emlőtumorkok (6,9%) előtt (1).

Az NCI (National Cancer Institute) definíciója szerint a tumormarkerek a daganatos betegségek olyan, általában fehérjetermészetű laboratóriumi biomarkerei, amelyek vagy a ráksejtek felszínéről hasíthatók le nagy mennyiségben, vagy a kóros sejtekből közvetlenül a keringésbe szekretálódnak. A vérben mérhető koncentrációjuk változása általában jól követi a tumorsejtek megjelenését, proliferációját és így a daganat tömegének változását. Kiemelendő, hogy analízisük önmagában nem alkalmas a malignus kórképek diagnózisának felállítására, ugyanakkor nélkülözhetetlenek a terápiás beavatkozások monitorizálásában, illetve a relapszus korai felismerésében (2). Fontos megjegyezni, hogy bizonyos fiziológiás állapotokban (pl. terhesség), illetve nem rosszindulatú kórképekben hamisan emelkedett értékeket mérhetünk, így akut és krónikus gyulladásos folyamatokban, melyek szövetnekrózissal járnak együtt, vagy csökkent katabolizmusuk esetén, pl. máj- vagy veseelégtelenségben. Ezért a tumormarker-eredmények megfelelő interpretációja esetenként kihívást jelent, amihez a társbetegségek ismerete is elengedhetetlen (3, 4). A tumormarkersizinteket befolyásoló leggyakoribb benignus eltéréseket az 1. táblázat ismerteti (4–9).

Rövidítések:

AFP: alfa-fetoprotein, **AJCC:** American Joint Committee on Cancer, **ASCO:** American Society of Clinical Oncology, **AUC:** area under curve, **CA 125:** cancer antigen 125, **CA 15-3:** cancer antigen 15-3, **CA 19-9:** cancer antigen 19-9, **CEA:** karcinoembrionális antigén, **CYFRA 21-1:** citokeratin-21 fragmens, **DCP (PIVKA-II):** des-gamma-carboxy prothrombin (protein induced vitamin K absence or antagonist-II), **ESMO:** European Society for Medical Oncology, **GPC3:** glipikán 3, **HCC:** hepatocelluláris karcinóma, **HE4:** humán epididimis protein 4, **HGF:** hepatocyte growth factor, **HR:** hazard ratio (kockázati arány), **LDH:** laktát-dehidrogenáz, **NACB:** National Academy of Clinical Biochemistry, **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network, **NCI:** National Cancer Institute, **NSE:** neuronspecifikus enoláz, **NY-ESO-1:** New York esophageal squamous cell carcinoma 1, **proGRP:** pro-gastrin-releasing peptide, **RFA:** rádiófrekvenciás abláció, **ROC:** receiver operating characteristic, **ROMA:** Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, **S100B:** S100 kalciumion-kötő fehérje B, **SCC:** squamous cell carcinoma antigen, **TACE:** transzarteriális kemoembolizáció, **Tg:** tireoglobulin, **TKI:** tirozinkináz-gátló, **TPA:** szöveti polipeptid antigén, **⁹⁰Y:** ittrium-90

Számos laboratóriumi marker mérését különböző pre-analitikai körülmény is befolyásolhatja, ami nem valós érték meghatározásához vezethet. A tumormarkerek közül az NSE különösen érzékeny az *in vitro* hemolízisre, mivel a vörösvértestek is nagy mennyiségben tartalmazzák ezt az enzimet. Emiatt csak negatív vagy nagyon alacsony hemolízis-szérumszám mellett adhat ki a laboratórium kóros NSE-eredményt (10). A populáció akár 10%-át is érintő Lewis-negatív vércsoport jelenlétében a CA 19-9 nem detektálható, így ilyen esetekben nem használható ez a biomarker (4).

Tekintettel arra, hogy a szakirodalom tumormarkerekre vonatkozó része rendkívül szerteágazó, jelen összefoglaló cikkünkben csak rövid áttekintést tudunk nyújtani a rutinszerűen meghatározott szérumszámú tumormarkerek jelenlegi alkalmazhatóságáról a nagy incidenciájú és magas mortalitású daganatokban, felhasználva a legújabb irodalmi adatokat. A különböző szervekben kialakuló rákos betegségek leggyakrabban használt tumormarkereinek listáját az 1. ábra szemlélteti.

TÜDŐTUMOR

A javuló diagnosztikai lehetőségek és az új terápiás beavatkozások ellenére még mindig a tüdőtumor mutatja a legnagyobb mortalitást a daganatos megbetegedések közül, mivel a legtöbb beteg esetén nincs specifikus tünetegyüttes, és a diagnózis felállítására már csak előrehaladott stádiumban kerül sor (1). A tüdőrák jelenlegi szűrési stratégiája a képalotó vizsgálatokon (alacsony dózisu komputertomográfia) alapszik, amelyek – szemben a hagyományos mellkasröntgennel – akár negyedével csökkenthetik a halálozási rizikót a tünetmentes férfiakban, 10 éves időtávlatban (11). A tumormarkerek viszont tovább optimalizálhatják a képalotókkal végzett szűrővizsgálatokat, két módon: segíthetik a szűrésre küldendő személyek kiválogatását, csökkentve a felesleges radiológiai vizsgálatok számát, illetve tovább javíthatják a rizikóbecslést a klinikai döntéshozatal során (11).

A tumormarkerek hatékony klinikai alkalmazása panelben történő méréssel érhető el, amikor 5–6 paraméter egyidejű meghatározása történik. A CEA, CYFRA 21-1, CA 125, HGF és egy autoantitest (NY-ESO-1) együttes meghatározása – a radiológiai és klinikai adatokkal kiegészítve – 79%-os diagnosztikai pontosságot eredményezett a tüdőtumorok igazolásában (12). Egy másik, 3144 fős tanulmányban a CEA, CA 15-3, CYFRA 21-1, NSE, SCC és a proGRP tumormarkerek kombinált analízisével 88,5%-os szenzitivitást, 82%-os specificitást és 87,3%-os pozitív prediktív értéket találtak a tüdőrák diagnosztikájában, szemben az egyéni mérésekkel (13). A szűrővizsgálatok során gyakran detektált, 1 cm-nél kisebb pulmonális nyirokcsomók esetén a rák kizárására a tumormarkerpanel negatív prediktív értéke 91,4% volt. Megkönnyíthetik továbbá ezek a mérések a tüdődaganat két fő szövettani típusának azonosítását, vagyis a kissejtes és a nem kissejtes karcinómák elkülönítését: adenokarcinóma esetén a CEA, laphámsejtes karcinóma esetén a CYFRA 21-1

1. TÁBLÁZAT. Klasszikus tumormarkerek általánosan használt küszöbértékei szérumból és más testfolyadékokból történő mérésük esetén, továbbá fals szérumkoncentráció-emelkedést okozó nem malignus kórképek/állapotok az egyes tumormarkerek esetén (3, 4)

Tumormarker	Referenciatartomány	Falsan emelkedett tumormarker-koncentrációk főbb okai neoplázia hiányában
AFP	<5,8 kIU/L (szérum)	Terhesség, hepatobiliáris megbetegedés, gyulladásoos bélbetegségek, tüdőgyulladás, krónikus obstruktív tüdőbetegség, autoimmun betegségek, kemoterápiás és hepatotoxikus gyógyszerek
CA 15-3	<25 kIU/L (szérum) <24,7 kIU/L* (peritoneális folyadék) (5)	Pneumonitisz/tüdőfibrózis, B ₁₂ -vitamin-hiány, endometriózis, autoimmun és gasztrointesztinális betegségek, hipertireózis, veseelégtelenség, miopátiák
CA 19-9	<34 kIU/L (szérum) <7 kIU/L* (peritoneális folyadék) (5)	Hepatobiliáris és gasztrointesztinális megbetegedések, pankreatitisz, endometriózis/nőgyógyászati betegségek, tüdőgyulladás/krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitisz/tüdőfibrózis, autoimmun betegségek
CA 125	<35 kIU/L (szérum) <5,5 kIU/L* (peritoneális folyadék) (6)	Kardiovaszkuláris betegségek, pleurális effúzió, tüdőgyulladás/krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitisz/tüdőfibrózis, autoimmun betegségek, endometriózis/nőgyógyászati betegségek, hipotireózis, veseelégtelenség, terhesség
CEA	<3,4 µg/L (szérum) <5 µg/L (dohányzók) (szérum) (4) <5,2 µg/L* (pleurális folyadék) (7) <9,5 µg/L* (peritoneális folyadék) (6) <48,6 µg/L* (pankreászcsiszta-folyadék) (8)	Pneumonitisz/tüdőfibrózis, cirrózis, gasztritisz, veseelégtelenség, hipotireózis, autoimmun betegségek
CYFRA 21-1	<3,3 µg/L (szérum) <31,4 µg/L* (pleurális folyadék) (7)	Pneumonitisz/tüdőfibrózis, egyéb tüdő- és hepatobiliáris megbetegedések, veseelégtelenség, kemoterápiás és hepatotoxikus gyógyszerek
HE4	<70 pmol/L (szérum) (premenopauza) <140 pmol/L (szérum) (posztmenopauza)	Veseelégtelenség, terhesség, hormonális ciklus
Kalcitonin	<11,8 ng/L (szérum)	Veseelégtelenség, hiperparatireózis, autoimmun tireoditisz
Kromogranin A	20-100 µg/L (szérum)	Kardiovaszkuláris betegségek, prosztatitisz/benignus prosztata-hiperplázia, atrófiás gasztritisz, veseelégtelenség, tüdő- és hepatobiliáris megbetegedések
NSE	<12,5 µg/L (szérum)	Neurodegeneratív betegségek, kóma
ProGRP	<63 ng/L (szérum) (9)	Veseelégtelenség, tüdő- és hepatobiliáris megbetegedések
PSA	össz-PSA** (szérum) szabad PSA (szabad/össz-PSA > 0,19)	Benignus prosztata-hiperplázia, prosztatitisz, prosztatamasszázs
S100B	<0,15 µg/L (szérum) <5,0 µg/L* (likvor)	Hepatobiliáris megbetegedések, veseelégtelenség, központi idegrendszeri károsodás
Tireoglobulin	0,2-70 µg/L (szérum)	Autoimmun betegségek, terhesség
TPA	<75 IU/L (szérum)	Veseelégtelenség

A táblázatban szereplő szérum-referenciatartományokat az alábbi forgalmazó cégek állapították meg: Roche (AFP, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CEA, CYFRA 21-1, NSE), Abbott (HE4, proGRP) és DiaSorin (kalcitonin, PSA, tireoglobulin, TPA, kromogranin A). * Az egyéb testfolyadékokra vonatkozó cut-off értékek a malignus kórképektől való elkülönítésre vonatkoznak. ** Az össz-PSA életkor szerinti referenciatartománya: <40 év: <1,4 µg/L; 40-50 év: <2,0 µg/L; 50-60 év: <3,1 µg/L; 60-70 év: <4,1 µg/L; >70 év: <4,4 µg/L

és SCC, míg a kissejtes tüdőrák esetén az NSE és a proGRP emelkedése a legtipikusabb (13).

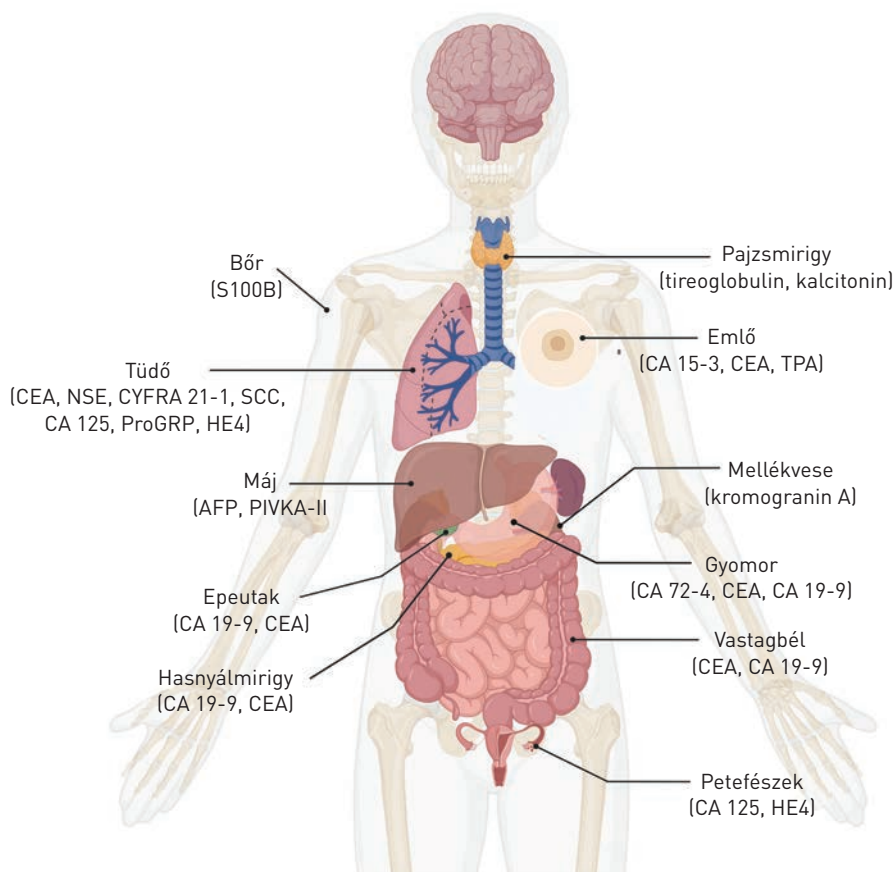
A szérum-HE4 viszonylag új tumormarkernek számít a tüdőrák diagnosztikájában. Bár önmagában is hatékonyan bizonyult a tüdőrákos betegek elkülönítésében a 97,6 pmol/L-os küszöbérték mellett, de a CEA-val és CA 125-tel kombinálva tovább javította (AUC-érték: 0,963, érzékenység: 91,8%, specificitás: 92,8%) a kórkép felismerését már a betegség I. és II. stádiumában (14).

A tumormarker-koncentrációk alakulása az adott daganat genetikai jellemzőivel is szoros összefüggést mutathat: az EGFR-mutáció általában jóval magasabb CEA-, de normális SCC-szintekkel járhat együtt. Ezzel szemben a TP53-mutáció jelenlétében az NSE értéke sokszor jelentősen emel-

kedettebb normális CYFRA 21-1-gyel társulva. Mindezek alapján a szérumtumormarkerek dinamikus követésével a p.(Thr790Met) EGFR-mutációra pozitív tüdőrák molekuláris jellemzőire is következtethetünk, így az EGFR-tirozinkináz-inhibitor kezelésre adott válasz vagy rezisztencia potenciális előrejelzői is lehetnek (15).

EMLŐRÁK

Az emlőrák a nőknél az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés, amely kb. 15%-ban felelős e betegcsoportot érintő halálozásért; ellenben a férfiaknál igen ritkán, az emlőrákos esetek kb. 1%-ában (1, 16) fordul elő. Ennek ellenére, ha a diagnózist még korai stádiumban felállítják, az 5 éves túlélés elérheti a 90%-ot a fejlett országokban (17). A radiológiai



1. ÁBRA. Különböző szerveket érintő malignus betegségekben használható szérumtumormarkerek. Eddig több mint 200 rákos kórképet ismerünk 50 különböző szövet érintettségével. Az ábrán a nőkben leggyakrabban kialakuló daganatos kórképekben mérhető biomarkereket gyűjtöttük össze. A tumormarkerek használhatóságának főbb jellemzőit a szövegben részletezzük. A daganat lokalizációjától függően, valamint közvetlen mikrokörnyezetére kifejtett hatása, illetve a metasztázisok kialakulása alapján az általános laboratóriumi paraméterek értékeiben is kimutathatók jelentős változások (pl. tejsav-dehidrogenáz, kreatin-kináz, húgysav, alkalikus foszfatáz stb.), amelyek szintén ráirányíthatják a figyelmet egy addig ismeretlen malignus betegség jelenlétére. Az ábra a Biorender.com program használatával készült

szűrővizsgálatok ezért is fordítanak nagy hangsúlyt a betegség időbeni diagnosztizálására, javítva ezáltal a betegség prognózisát és a túlélési rátát. A szérumtumormarkereket ugyanakkor számos tudományos társaság (pl. ASCO, NCCN, NACB és ESMO) nem javasolja az emlőrák szűrésére alacsony specificitásuk és szenzitivitásuk miatt [17, 18].

Számos keringő biomarkert vizsgáltak már a kórképpel összefüggésben, amelyek közül a CA 15-3 és a CEA meghatározása bizonyult a leghatékonyabbnak. Mindkét marker szintje jelentősen megemelkedik (>25 kIU/L és >5 µg/L) egy primer daganat kialakulása esetén, és koncentrációjuk további növekedése jól korrelál a tumor méretével [18, 19]. Egy retrospektív vizsgálat alapján módosított küszöbértékek esetén (CEA: 4 µg/L, CA 15-3: 30 kIU/L) 70,6%-os szenzitivitás és 86,3%-os specificitás volt elérhető az emlőrák korai felismerésében [20]. A magas preoperatív CA 15-3- és

CEA-értékek összefüggést mutattak a szövettani eredménnyel és a túléléssel, különösen a lúminális A (férfiaknál ezen belül leginkább az invazív duktális karcinóma jellemző) és a bazálisszerű molekuláris altípusoknál [17, 19]. Koncentrációjuk meghatározása a kezelés megkezdése előtt fontos referenciaértékként szolgál, mivel egy 20-30%-os koncentráció-növekedés a terápia sikertelenségére utal [18]. Mégis ezen tumormarkerek meghatározásának legnagyobb jelentősége a relapszusok és különösen a csontokban és a májban megjelenő áttétek kialakulásának megítélésében van. Egy több mint 2000 beteg adatait feldolgozó tanulmány alapján a 7,5 µg/L-t meghaladó CEA-koncentráció már hatékonyan jelezte a szubklinikai metasztázisok jelenlétét [21]. Egy másik, közel 4 éves posztoperatív követés során a CEA-TPA-CA 15-3 panel 93%-os szenzitivitás és 97,6%-os specificitás mellett jelezte a kórkép kiújulását még tünetmentes betegekben [22].

KOLOREKTÁLIS DAGANATOK

A vastagbélrák a harmadik leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés (1). A tumormarkerek közül ebben a kórképben is a CEA tűnik a legmegbízhatóbb markernek a daganat követésében és kezelésében, mivel a CEA-szint gyors emelkedése szisztémásan megjelenő áttétekre (pl. májban, tüdőben) utal, míg a lassú, fokozatos emelkedés inkább a lokális kiújulással hozható összefüggésbe (4). Emiatt a CEA-koncentráció folyamatos követése akár 20-30%-os csökkenést eredményezett a mortalitásban. Az ESMO legújabb ajánlásai is javasolják a preoperatív szérumszint-CEA-meghatározást, mivel nagyban segítheti a stádiummeghatározást és a műtéti tervezést (23). Egy több mint 137 ezer beteget vizsgáló tanulmány szerint az emelkedett preoperatív CEA-szint (>5 µg/L) akár önállóan is jelezheti a betegség kimenetelét: 62%-kal magasabb halálozási rizikó (HR: 1,62) mutatható ki a normális értékkel bíró betegekkel szemben (24). A CEA felezési ideje körülbelül 5 nap. Ennek figyelembevételével a CEA-szintek normalizálódásának posztoperatív elmaradása, vagy a műtét után ismét emelkedő CEA-értékek relapszusra utalnak (4).

A CA 19-9-et a CEA kiegészítésére használható tumormarkerként is számon tartják, amelynek a stádiummeghatározásban, prognózisbecslésben és az áttétes betegek kezelésében van szerepe. Egy 300 fős klinikai vizsgálat szerint a CA 19-9-szintek már 5,5 kIU/L érték felett májmetasztázisok jelenlétére, míg 7,5 kIU/L felett regionális nyirokcsomó-érintettségre utaltak, sőt, a megemelkedett értékek jól korreláltak a Dukes-féle osztályozással is (25).

A kolorektális daganatban szenvedő betegek csak 7,3%-ánál figyelhető meg magas CA 19-9-szint CEA-emelkedés nélkül, ezekben az esetekben 28%-kal alacsonyabb 5 éves túlélés várható (26). A molekuláris onkológia tekintetében a *BRAF*-mutációval rendelkező daganatos betegek esetén az emelkedett kiindulási CA 19-9-koncentráció a magas agresszivitású alcsoport (HR: 4,35) azonosítására használható, hozzájárulva ezáltal a terápiás döntéshozatalok javításához (4, 27).

MÁJ- ÉS EPEÚTI DAGANATOK

A hepatocelluláris karcinóma (HCC) a mortalitás szempontjából a 3. legsúlyosabb ráktípus (1). A potenciálisan kuratív terápiák, beleértve a sebészi reszekciót, a májátültetést és a helyi ablációt, a korai diagnózison alapulnak, amelyet a magas kockázatú – általában krónikus májbetegségben szenvedő, előrehaladott fibrózisos vagy cirrotikus stádiumban lévő – betegek rendszeres ultrahangos vizsgálatával lehet megvalósítani, kiegészítve az AFP mérésével (28).

Az AFP még mindig a legelterjedtebb tumormarker a HCC tekintetében, azonban alacsony szenzitivitása (tanulmányoktól függően 39–65%) korlátozza a diagnosztikai célú használatát. Mivel számos olyan krónikus májbetegség létezik, amelyben daganat hiányában is megnő az AFP-koncentráció, ezért a cirrotikus betegek esetén a >400 ng/mL (>332 kIU/L) AFP-koncentrációt tekintik a májrákra vonatkozó diagnosztikus értéknek (29). Az AFP mind prognosztikailag, mind

a terápiás válasz monitorozásában hasznos információval szolgálhat. A korai stádiumban lévő betegeknél az 1000 ng/mL (830 kIU/L) feletti AFP-érték rövidebb túlélést és magasabb recidívaarányt jelentett, ami egyben korrelált a vaszkuláris inváziók (61% vs. 32%) kialakulásával is (4, 30).

A daganat kezelését követően az AFP koncentrációja jellemzően 3,5-4 napos felezési idővel csökken, és teljes válaszreakció valószínű, ha a kezelés előtt megemelkedett AFP-szint a normális szintre csökken a követési mérések során (4). Azoknak a transzplantáción átesett betegeknek, akiknél az AFP-szint 400 ng/mL (332 kIU/L) alá csökkent, jobbak voltak a kezelést követő túlélési kilátásaik, mint azoknak, akiknél a kemo- és sugárterápiás beavatkozás (pl. RFA, TACE, ⁹⁰Y) nem csökkentette az AFP koncentrációját (4, 31).

HCC-ben egyéb potenciális tumormarkereket is vizsgáltak az AFP kiegészítéseként. Az AFP-L3 az AFP glikozilált alformája (kb. 10-15%-a), amelyet csak a daganatos májsejtek termelnek és a HCC diagnosztikájára vonatkozó specificitása >95%. Az AFP-L3 érzékenysége elérheti a 80-90%-ot, amennyiben a daganat mérete >5 cm. Az AFP [küszöbérték >5 ng/ml] és az AFP-L3 [küszöbérték >4%] kombinációja magasabb ROC-értéket (0,83) eredményezett, mint az AFP önmagában való mérése (4, 30).

A DCP (más néven K-vitamin-hiány vagy antagonistája jelenlétében szintetizálódó protrombin, PIVKA-II) egy protrombinprekursor, amely elsősorban HCC-ben termelődik (4). A DCP-t egy autológ növekedési faktornak tekintik, amelynek emelkedett szérumszintje (≥7,5 µg/L) serkenti a HCC növekedését, és egyben parakrin faktornak, amely a daganatszövetet endotélsejtekkel integrálja. A három tumormarker (AFP, AFP-L3 és DCP) kombinációja csak az AFP-hez képest még nagyobb diagnosztikai pontosságot kínál (AUC: 0,86), javítva ezáltal a HCC diagnosztizálásának és monitorozásának pontosságát (30, 32). Több más tanulmány említi még a gliplikán-3 (GPC3) hatékonyságát. A GPC3 szorosan korrelál a ráksejtek növekedésével, proliferációjával, inváziójával és metasztázis-képző képességével. A GPC3 AFP-vel való kombinációjával nagy diagnosztikai hatékonyság (AUC: 0,93) érhető el (33).

A kolangiokarcinóma vagy epeúti rák nagy mortalitású, a máj primer malignus epiteliális tumorai közé tartozó ritka megbetegedés, amely az epeút érintettségétől függően lehet intrahepatikus (az összes eset kb. 10-20%-a) vagy extrahepatikus. Bár a rutin diagnosztikában elérhető tumormarkerek nem specifikusak a kolangiokarcinómára, a betegség felismerésében három tumormarkernek van nagy diagnosztikai értéke: CA 19-9, CEA és AFP. A CA 19-9 ideális cut-off értéke ≥37 kIU/L (78%-os szenzitivitás és 83%-os specificitás mellett) a kolangiokarcinóma elkülönítésében olyanoknál, akiknek nincs kolangitisze/kolesztázisa. Ugyanakkor kolangitiszben, kolesztázisban szenvedő betegeknél ennél magasabb (≥300 kIU/L) küszöbérték használandó (34). Nagyon magas szintje rossz prognózist prediktál: 1000 kIU/L feletti érték előrehaladott stádiumot jelez, gyakran a peritóneum érintettségével (35).

PAJZSMIRIGYRÁK

A pajzsmirigyák számos kórszövettani entitást foglal magába (medulláris és follikuláris típus), amelyekhez más-más szövettani, molekuláris és klinikai jellemzők társulnak. Ráadásul a kezelési stratégiák és a prognózis is jelentősen eltérhet a daganattípusok között, ezért korai felismerésük és elkülönítésük kulcsfontosságú a betegség szempontjából [36].

A medulláris pajzsmirigyák az összes pajzsmirigyáknak csak 1-2%-át teszi ki, ugyanakkor a pajzsmirigyákkal összefüggő halálesetek kb. 15%-áért felelős. A szérum kalcitoninszintjének meghatározása kulcsfontosságú lehet a más kórszövettani csoportba tartozó pajzsmirigyáktól való elkülönítésben. A szérumkalcitonin 100–500 ng/L koncentrációja C-sejtes hiperplázia vagy korai medulláris karcinóma, az 500–1000 ng/L előrehaladott stádiumú pajzsmirigyák, míg az 1000 ng/L-nél nagyobb érték távoli metasztázissal társuló medulláris pajzsmirigy-karcinóma lehetőségét veti fel. Bár kezdetben a legtöbbször a kalcitoninszintek jelentős csökkenésével reagálnak a kezelés megkezdését követő első hetekben, a tartósan magas értékek ismerete elengedhetetlen fontosságú a betegség progressziójának korai felismeréséhez, és az alternatív TKI-vel (pl. vandetanib) történő kezeléssel szembeni rezisztencia kimutatásához. A szérum kalcitoninszintjében két egymást követő mérés között több mint 40%-os emelkedés 70,6%-os szenzitivitás és 83,2%-os specificitás mellett segíti (AUC: 0,76) a progresszió előrejelzését [37–39]. A medulláris pajzsmirigyák stádiummeghatározásában a CEA is fontos szerepet játszik, melynek különböző mértékben megnőtt szintje az alábbiakra utalhat: >162 µg/L nyirokcsomó-metasztázis, >271 µg/L 37 mm-nél nagyobb méretű tumor, >377 µg/L előrehaladott stádium és >405 µg/L távoli metasztázisok [38, 41].

A differenciált pajzsmirigyák, amely magában foglalja a papilláris és a follikuláris pajzsmirigyárat, az összes pajzsmirigyákos eset közel 95%-át teszi ki, és általában jó prognózissal, illetve túlélési aránnyal jár korai diagnózis esetén [39].

A jelenlegi irányelvek a tireoglobulin (Tg) dinamikus monitorozását javasolják a tireoglobulin-ellenes antitesttel és a képalkotó vizsgálatokkal kiegészítve, ami ideális a pajzsmirigyműtéten és ¹³¹I-abláción átesett betegek követésére. A Tg a relapszus nagyon jó előrejelzője (AUC-érték: 0,84), specificitása 98,1%, érzékenysége 57,1% [40]. A tireoglobulin-ellenes antitest tartósan emelkedett szintje a folyamatosan szekretált Tg-re hívhatja fel a figyelmet visszamaradt daganatszövet miatt. A Tg mellett tehát a tireoglobulin-ellenes antitest a relapszus egy tökéletes markere, az AUC értéke gyakorlatilag 1,0 [41].

PETEFÉSZEKRÁK

A petefészekrák jellemzően tünetszegény, ugyanakkor agresszív lefolyása következtében a betegek több mint 70%-át csak előrehaladott stádiumban diagnosztizálják, ami már rendkívül rossz prognózissal társul (29%-os 5 éves túlélés).

Ezért a betegség korai felismerése nagy jelentőségű a prognózis javításában [42, 43].

A CA 125 „gold standard” tumormarker a petefészekrák diagnosztikájában és követésében. Szérumkoncentrációja azonban számos egyéb benignus eltérés esetén (pl. terhesség, endometriózis stb.) is emelkedhet (>35 kIU/L), csökkentve ezáltal a szenzitivitását (50–62%) és specificitását (73–77%). A betegség szűrése és diagnosztizálása szempontjából a tumormarker önálló alkalmazása így korlátozottá vált [42]. A CA 125 a betegség kezelésének monitorozásában használható leginkább: gyors csökkenése a kemoterápia során kedvező prognózist vetít előre. Ezzel szemben emelkedése a műtét és a kemoterápia után 95%-os pontossággal jelzi a betegség visszatérését, amelynek kimutatásában a képalakító vizsgálatok szintén fontos szerepet töltenek be. A CA 125 megduplázódási ideje prognosztikai tényezőként használható a túlélés szempontjából az első vonalbeli kemoterápia után kiújuló petefészekrák esetében (a <40 napos CA 125 duplázódási időt mutató betegek átlagos túlélése csak 10,6 hónap volt, míg a >40 napos duplázódási idő esetén átlagosan 22,1 hónap) [4].

A HE4 egy 2003-ban bevezetett tumormarker a petefészekrák diagnosztikájában. A CA 125-tel ellentétben a HE4 szérumszintje gyakorlatilag nem emelkedik ováriumciszta vagy kismencedei gyulladás miatt. A betegség felismerésében a CA 125-höz képest jelentősen javítja az érzékenységet (77% vs. 62%) és a specificitást (91% vs. 67%), különösen a premenopauzában járó nőknél és a petefészekrák korai stádiumában [42, 44].

Számos algoritmust (pl. ROMA-score) alakítottak ki a petefészekrák kockázatának hatékonyabb felismerésére. A ROMA-score a HE4 és a CA 125 eredmények együttes felhasználásával – figyelembe véve a vizsgált személy menopauzális állapotát – 91,1%-os érzékenységet és 84,6%-os specificitást mutatott. Ráadásul a ROMA-score sokkal jobb teljesítményt nyújt a már metasztázist mutató betegek azonosításában, mint önmagában a két tumormarker [42–44].

MELANÓMA

A malignus melanóma a bőrrák melanocitákból kiinduló agresszív formája. Prognózisa a betegség stádiumától függően nagyban különbözik: a lokalizált betegség esetén a közel 99%-os 5 éves túléléstől a távoli áttétekre jellemző 27%-os mortalitásig terjed. Ezért is nagyon fontos, hogy meg tudjuk jósolni a távoli áttétek kialakulásának kockázatát, és ennek elérésére számos prognosztikai szérummarkert vizsgáltak [45].

Az S100B számos intracelluláris folyamatot befolyásoló kalciumkötő fehérje, amelynek emelkedett szérumszintje jól korrelál a betegség kimenetelével és a relapszus nagyobb kockázatával. Hasznos tumormarker a III. és IV. stádiumú melanómás betegek monitorozására, de kevésbé érzékeny az I. és II. stádiumú betegek szűrése és követésére. A német és svájci nemzeti melanóma-irányelvek a szérum-S100B-szint mérését javasolják a nagy kockázatú melanómás betegek

követése során, hogy megkönnyítsék a relapszus korai felismerését. A szérumban $S100B >0,2 \mu\text{g/L}$ és a primer melanóma $>4 \text{ mm}$ vastagsága együttesen 91%-os szenzitivitást és 95%-os specificitást mutatott az áttétekre nézve [46, 47].

Annak ellenére, hogy az $S100B$ prognosztikai jelentőségét számos tanulmány igazolta, az össz-LDH-aktivitás továbbra is széles körben elfogadott prognosztikai szérummerker az áttétes melanóma esetében. A mai napig a szérumban LDH az egyetlen olyan szérummerker, amely beépült az AJCC stádiumbeosztási rendszerébe: a IV. stádiumban emelkedett LDH-koncentrációjú betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt (egyéves túlélés: 32%), mint a normális LDH-értéket mutató betegeké (egyéves túlélés: 65%) [45, 46].

PROSZTATARÁK

A prosztatarák a nyugati társadalmakban a férfiak egyik leggyakrabban kialakuló daganatos megbetegedése. Döntően az idős korosztályt érinti, de kialakulásának kockázata már 40 év felett fokozatosan nő. Ennek ellenére az újonnan felismert esetek kb. 50-60%-a csak alacsony progresszivitású kórkép, és nem okoz jelentős életminőség-romlást [48]. Ezért is olyan fontos a látens prosztatarákos folyamatok „túldiagnosztika-

zálásának” elkerülése, ami a prosztataspecifikus antigén (PSA) össz- és szabad formájának koncentrációmérésével és megfelelő interpretálásával érhető el. Ennek részleteiről egy nemrégiben megjelent másik összefoglaló közleményünkben olvashatnak [48].

ÖSSZEFOGLALÁS

A klasszikus tumormarker-vizsgálatokkal kapcsolatban nagyon sok eredmény és klinikai tapasztalat halmozódott fel az utóbbi harminc-negyven év során, amióta egyre szélesebb körben használjuk a rutin labor diagnosztikában, elsősorban a daganatos megbetegedés követésében és a terápia monitorizálásában. Ugyanakkor a tumordiagnosztika fejlődése nem állt meg, hiszen a malignus betegségek egyre alaposabb megismerése révén újabb potenciális biomarkerek kerül(het)nek a figyelem középpontjába. Szükség is van rájuk, mivel jól ismert, hogy jelenleg nem létezik ideális tumormarker, amely kellően magas szövet- és tumorspecificitást mutatna. A klinikum és a képalkotó vizsgálatok által esetleg még nem jelzett, ismeretlen lokalizációjú daganatok esetén tehát egy széles „tumormarkerpanel” alkalmazása jelentősen segítheti a diagnózis felállítását.

IRODALOM

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209-249, 2021
- <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>
- Trapé J, Filella X, Alsina-Donadeu M, et al. Oncology Section of the Catalan Association of Clinical Laboratory Science. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 49:1605-1620, 2011
- Faria SC, Sagebiel T, Patnana M, et al. Tumor markers: myths and facts unfolded. *Abdom Radiol (NY)* 44:1575-1600, 2019
- Santotoribio JD, Del Valle-Vazquez L, García-de la Torre A, et al. The diagnostic value of pleural fluid homocysteine in malignant pleural effusion. *PLoS One* 14:e0222616, 2019
- Yang J, Cao W, Xing E. Levels and significance of tumor markers and cytokines in serum and peritoneal lavage fluid of patients with peritoneal metastasis of gastric cancer. *Biomed Res Int* 2022:9528444, 2022
- Zhang H, Li C, Hu F, et al. Auxiliary diagnostic value of tumor biomarkers in pleural fluid for lung cancer-associated malignant pleural effusion. *Respir Res* 21:284, 2020
- Oh SH, Lee JK, Lee KT, et al. The combination of cyst fluid carcinoembryonic antigen, cytology and viscosity increases the diagnostic accuracy of mucinous pancreatic cysts. *Gut Liver* 11:283-289, 2017
- Oh HJ, Park HY, Kim KH, et al. Progastrin-releasing peptide as a diagnostic and therapeutic biomarker of small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 8:2530-2537, 2016
- Liu XM, Liu XH, Mao MJ, et al. The automated processing algorithm to correct the test result of serum neuron-specific enolase affected by specimen hemolysis. *J Clin Lab Anal* 35:e23895, 2021
- Seijo LM, Peled N, Ajona D, et al. Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges. *J Thorac Oncol* 14:343-357, 2019
- Mazzone PJ, Wang XF, Han X, et al. Evaluation of a serum lung cancer biomarker panel. *Biomark Insights* 13:1177271917751608, 2018
- Molina R, Marrades RM, Augé JM, et al. Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 193:427-437, 2016
- Nagy B Jr, Bhattoa HP, Steiber Z, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer. *Clin Chem Lab Med* 52:1639-1648, 2014
- Chen Z, Liu L, Zhu F, et al. Dynamic monitoring serum tumor markers to predict molecular features of EGFR-mutated lung cancer during targeted therapy. *Cancer Med* 11:3115-3125, 2022
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1194-1220, 2019
- Youlten DR, Cramb SM, Dunn NA, et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol* 36:237-248, 2012
- de la Peña FA, Ortiz-Muñoz B, Quintanar-Verdúguez T, et al. Consensus of the Spanish society of laboratory medicine and the Spanish society of medical oncology on the methodology and criteria for evaluation of circulating tumour markers in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 23:1272-1280, 2021
- Li J, Liu L, Feng Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: a cohort study. *Breast Cancer* 27:621-630, 2020
- Stieber P, Nagel D, Blankenburg I, et al. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer – A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clin Chim Acta* 448:228-231, 2015
- Molina F, Auge JM, Farrus B, et al. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 [CA 15.3] in patients with primary locoregional breast cancer. *Clin Chem* 56:1148-1157, 2010
- Nicolini A, Ferrari P, Fulceri F, et al. An individual reference limit for 'early' diagnosis of metastatic breast cancer during postoperative follow-up. *Biomark Med* 9:307-317, 2015
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:1291-1305, 2020

24. Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 23:1554–1561, 2016
25. Stojkovic Lalosevic M, Stankovic S, Stojkovic M, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? *Hell J Nucl Med* 20:41–45, 2017
26. Lee T, Jie Teng TZ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 – tumor marker: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg* 12:468–490, 2020
27. Thomsen M, Skovlund E, Sorbye H, et al. Prognostic role of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in metastatic colorectal cancer: a BRAF-mutant subset with high CA 19-9 level and poor outcome. *Br J Cancer* 118:1609–1616, 2018
28. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 67:358–380, 2018
29. Zong J, Fan Z, Zhang Y. Serum tumor markers for early diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma* 7:413–422, 2020
30. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment. *Cells* 9:1370, 2020
31. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 63:844–855, 2014
32. Johnson P, Zhou Q, Dao DY, et al. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 19:670–681, 2022
33. Xu D, Su C, Sun L, et al. Performance of serum glypican 3 in diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Ann Hepatol* 18:58–67, 2019
34. Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 99:315–335, 2019
35. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 95:204–247, 2000
36. Macerola E, Poma AM, Vignali P, et al. Predictive biomarkers in thyroid cancer. *Front Oncol* 12:901004, 2022
37. Werner RA, Schmid JS, Muegge DO, et al. Prognostic value of serum tumor markers in medullary thyroid cancer patients undergoing vandetanib treatment. *Medicine (Baltimore)* 94:e2016, 2015
38. Leimbach RD, Hoang TD, Shakir MK. Diagnostic challenges of medullary thyroid carcinoma. *Oncology* 99:422–432, 2021
39. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133, 2016
40. Censi S, Manso J, Mian C. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur J Endocrinol* 188:lvac009, 2023
41. Zahra HO, Omran GA, Gewely AG, et al. Prognostic value of serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin antibody in thyroid carcinoma patients following thyroidectomy. *Diagnostics (Basel)* 11:2080, 2021
42. Zhang R, Siu MK, Ngan HY, et al. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. *Int J Mol Sci* 23:12041, 2022
43. Colombo N, Sessa C, Bois AD, et al. ESMO–ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer* ijgc-2019-000308, 2019
44. Carreras-Dieguez N, Glickman A, Munmany M, et al. Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for preoperative assessment of adnexal tumors. *Diagnostics (Basel)* 12:226, 2022
45. Revythis A, Shah S, Kutka M, et al. Unraveling the wide spectrum of melanoma biomarkers. *Diagnostics (Basel)* 11:1341, 2021
46. Ding L, Gosh A, Lee DJ, et al. Prognostic biomarkers of cutaneous melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 38:418–434, 2022
47. Frauchiger AL, Dummer R, Mangana J. Serum S100B levels in melanoma. *Methods Mol Biol* 1929:691–700, 2019
48. Nagy B Jr, Bhattoa HP, Kappelmayer J. A prosztatarák laboratóriumi diagnosztikája: honnan hová tartunk? *Magy Onkol* 63:16–25, 2019