

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ:

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Α. ΜΟΥΡΤΖΙΚΟΥ
M. Sc. ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ,
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΠΝ “ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΟ” ΒΟΥΛΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρησιμότητα των Καρκινικών δεικτών (Κ.Δ.) έγκειται στην ευαισθησία αλλά και ειδικότητά τους ως προς την έγκαιρη και διαφορική διάγνωση των διαφόρων νεοπλασιών, στην παρακολούθηση της εξέλιξης τους, στην εκτίμηση της σταδιοποίησής τους, καθώς και στην αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής, με την συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας.

Το γεγονός αυτό είναι και το κίνητρο της μεγάλης έρευνας που γίνεται για την περαιτέρω γνώση των νεοπλασματικών δεικτών, που στοχεύει ιδιαίτερα στην ταχύτερη διάγνωση όλο και περισσότερων μορφών καρκίνου.

Στα πλαίσια μιας στοιχειώδους ενημέρωσης των δεικτών παρουσιάζεται η παρούσα ανασκόπησης.

Η επικαιρότητα του θέματος “ΚΑΡΚΙΝΟΣ: Κλινική και εργαστηριακή προσέγγιση αυτού” έγκειται στο γεγονός ότι η θνησιμότητα που οφείλεται στον καρκίνο έχει αυξηθεί σημαντικά στο τέλος αυτού του αιώνα εν σχέσει με την αρχή του (π.χ. 4% το 1909, 20% το 1990). Οι κακοήθεις έρχονται δεύτεροι μετά την καρδειαγγειακή νόσο που είναι και η πιο κοινή αιτία θανάτου. Η παρατηρούμενη αύξηση οφείλεται εν μέρει και στο αυξανόμενο προσδόκιμο επιβίωσης στον γενικό πληθυσμό, καθώς η συχνότητα του καρκίνου αυξάνει πολύ με την ηλικία (π.χ. είναι $10 \times >$ σε 70ετείς παρά σε 20ετείς) καθώς και στην τελειοπόίηση των διαγνωστικών μεθόδων.

ΤΟ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Χαρακτηρισμός των καρκινικών κυττάρων

1) Δεν υπάρχει στο ρυθμιστικό σύστημα της αύξησης του κυττάρου, το οποίο λειτουργεί στον υγιή ιστό.

2) Διηθούν πλησίον ιστούς, αντίθετα με τα κύτταρα των καλοϊόθων ογκών.

3) Σχηματίζουν μεταστάσεις οι οποίες οφείλονται σε λεμφογενή ή αιματογενή διασπορά.

Η εμφάνιση του καρκίνου μπορεί να θεωρηθεί ή σαν απορρίθμιση των αυξητικών παραγόντων ή σαν αύξηση των υποδοχών τους σε ένα κυτταρικό επίπεδο, η οποία οδηγεί σε συνεχή διέγερση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού του κυττάρου.

Εχει καταστεί δυνατό να μελετηθούν όλα αυτά τα φαινόμενα σε IN VITRO καλλιέργειες ιστών (**ΕΙΚ. 1**) χαρακτηρισμός του καρκινικού κυττάρου. Τα διαφορετικά στάδια της διαδικασίας εξαρτώνται από αλλαγές στο κυτταρικό DNA, είτε άμεσα μέσω μετάλλαξης ή έμμεσα λόγω αλλαγής της έκφρασης ορισμένων γονιδίων, τα οποία ρυθμίζουν την σύνθεση πρωτεΐνης και είναι σημαντικά για την διαίρεση του κυττάρου ή στην μετατροπή των υπαρχόντων πρωτογονογονιδίων σε ενεργά ογκογονίδια.

Αιτιολογία

Γενικά οι ογκοί δεν οφείλονται σε μία και μόνη αιτία.

Η δημιουργία του καρκίνου (καρκινογέννεση) επισυμβαίνει σε διαφορετικά στάδια, τα οποία με την σειρά τους, καθορίζονται από διάφορους παράγοντες που έχουν να κάνουν με την ατομική γενετική δομή του ανθρώπου, περιβαλλοντολογικούς παράγοντες και / ή τον τρόπο ζωής.

Παράγοντες για δημιουργία ογκων (**ΕΙΚ. 2**)

1) Βιολογικοί:

Γεννετικοί ογκογόνοι ιοί (HIV, HPV, HTLV, ηπατίτιδος Β, ιός έρπητος).

2) Χημικοί:

Καρκινογόνα (άμεσο ή έμμεσο αποτέλεσμα που οφείλεται σε μεταβολική μετατροπή).

– ανόργανες ενώσεις (πολλά μέταλλα, άλατα μετάλλων και άσβεστος).

– αρωματικοί υδρογονάνθρακες (π.χ. βενζοπυρένιο στην πίσσα) και δι-βεζανθρακένιο.

– ολεφίνες (π.χ. χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες σε διαλύτες).

– Ν-νιτροζο-ομάδες (στον καπνό του τσιγάρου).

– οργανικές φυσικές ουσίες (π.χ. αφλατοξίνες από τον μύκητα ASPERGILLUS FLAVUS σε διάφορες τροφές).

– δίαιτα, αυξημένος κίνδυνος στην έλλειψη βιταμίνης A, C, E, έλλειψη σελινίου και ινών στην δίαιτα.

3) Φυσικοί:

Ακτινοβολία: υπεριώδεις, γ και ακτινοβολία X.

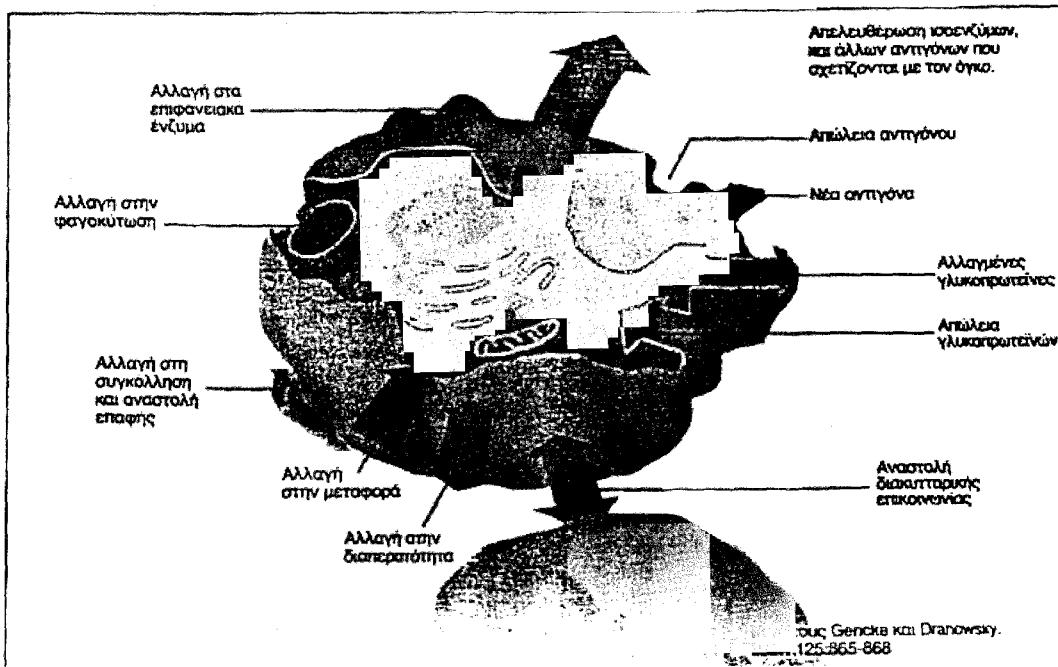
Μηχανικός ερεθισμός.

Εγκαύματα.

4) Σχετιζόμενοι με την ηλικία παράγοντες.

Αυξανόμενα λάθη στην μεταγραφή και μετάφραση του

Εικ. 1: Χαρακτηρισμός ενός καρκινικού κυττάρου



Το καρκινικό κύτταρο

Χαρακτηρισμός ενός καρκινικού κυττάρου

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν τρία χαρακτηριστικά κακοήθειας:

- Δεν υπόκεινται στο ρυθμιστικό σύστημα της αύξησης του κυττάρου το οποίο λειτουργεί στον υγιή ιστό.
- Διηθούν πλησίον ιστούς (αντίθετα με τους καλοήθεις όγκους).
- Σχηματίζουν μεταστάσεις οι οποίες οφεύλονται σε λεμφογενή ή αιματογενή εξάπλωση.

κυτταρικού DNA.

5) Βλάβη του ανοσολογικού συστήματος.

6) Ψυχολογικοί παράγοντες.

Μοριακή Βιολογία των κακοηθεών

Από μία άποψη μοριακής βιολογίας, η καρκινογέννηση είναι μιά γεννετική εξαλλαγή (π.χ. μια αλλαγή στη σειρά των βάσεων του DNA του κυττάρου), δηλ. μετάλλαξη ενός ή περισσοτέρων γονιδίων. Μεταλλάξεις και σε μικρό αριθμό γονιδίων, φαίνεται να είναι υπεύθυνες για τα λάθη αντιγραφής κατά την φάση αναδιπλασιασμού των κυττάρων.

Αυτά τα γονίδια είναι γνωστά σαν ογκογονίδια.

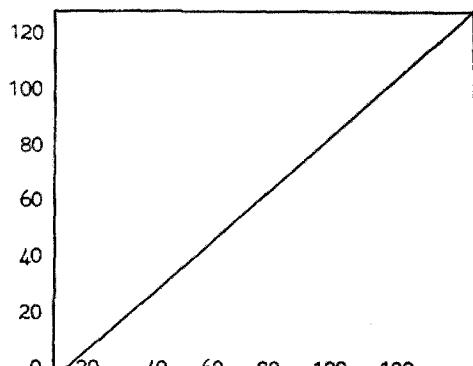
Τα ογκογονίδια προέρχονται από προ-ογκογονίδια τα οποία αντιστοιχούν στα φυσιολογικά γονίδια. Εάν τα προ-ογκογονίδια αλλάζουν σε φυσιολογικά κύτταρα ή ενεργοποιηθούν όχι φυσιολογικά για διαφόρους λόγους, αυτά μετατρέπονται σε ογκογονίδια, με αποτέλεσμα μετατροπή των φυσιολογικών κυττάρων σε κακοήθη κύτταρα.

Τα προ-ογκογονίδια μπορεί να σχηματίζουν υπερβολικά υψηλά ποσά παραγόντων αύξησης (GROWTH FACTORS), υποδοχείς για παράγοντες αύξησης και πρωτεΐνες που συνδέονται με DNA, που επηρεάζουν την γεννετική έκφραση ή παίζουν κάποιο ρόλο στον έλεγχο του κύκλου του κυττάρου. Περίπου 50 ογκογονίδια είναι γνωστά προς το παρόν.

EIKONA 3 Καμπύλες ROC (RECEIVER-OPERATING CHARACTERISTICS CURVE)

Καμπύλη Χαρακτηριστικών Δείκτου-Λειτουργίας-Διάγραμμα ευαισθησίας ειδικότητα

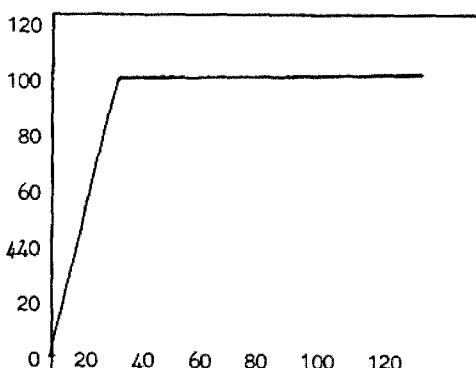
ευαισθησία (ποσοστό αληθώς θετικών%)



Καμπίας Κλινικής σημασίας

κλινικά ιδανικός δείκτης

ευαισθησία (ποσοστό αληθώς θετικών%)



δίων.

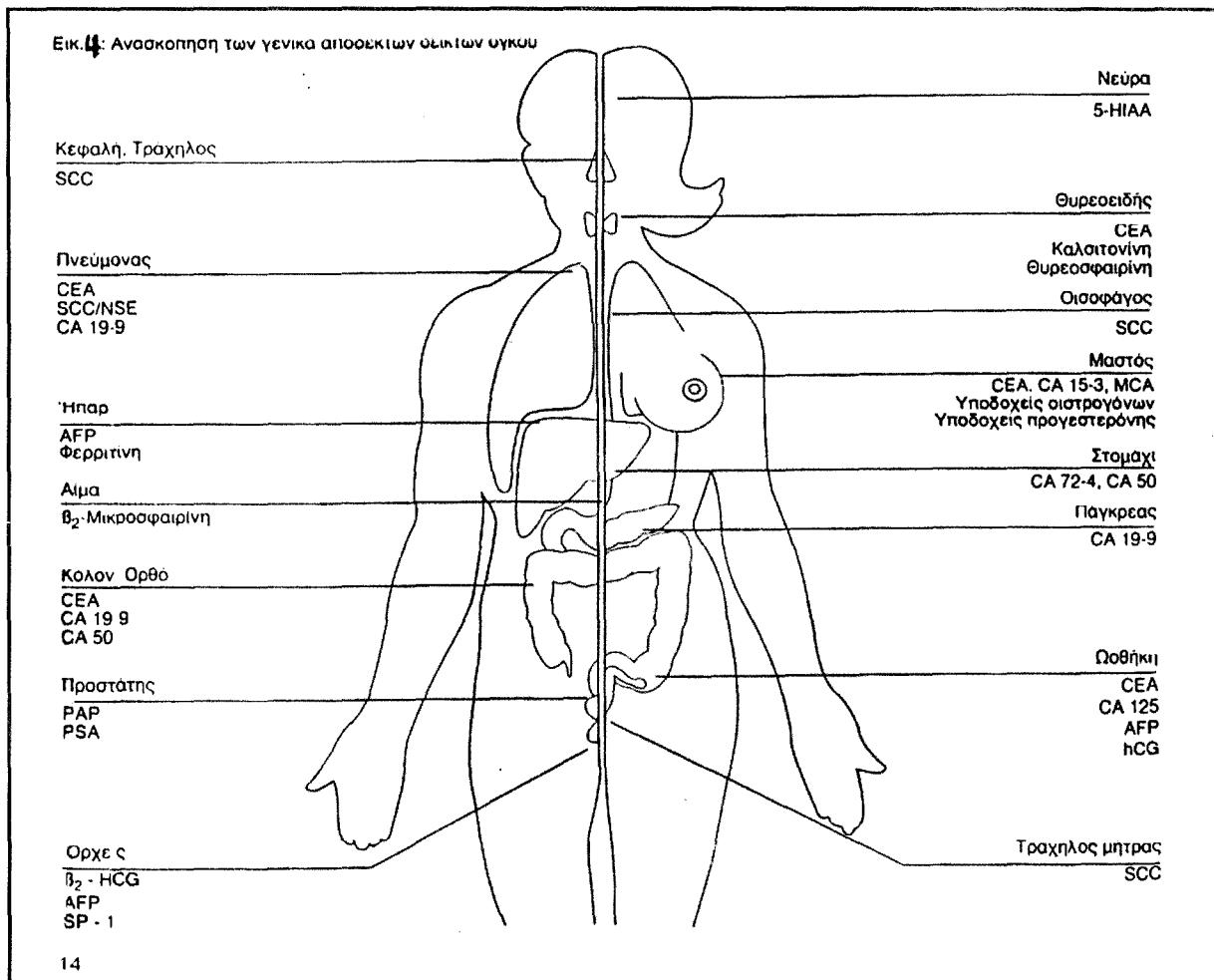
Είναι σημασίας άξιο να αναφερθεί η ύπαρξη γονιδίων καταστολής του όγκου. Τα γονιδία καταστολής του όγκου παίζουν κάποιο ρόλο στην ρύθμιση του πολλαπλασιασμού του κυττάρου. Η αδυναμία τους να λειτουργήσουν, προκαλεί αυξημένο πολλαπλασιασμό ή διαταραχή στην διαφοροποίηση του κυττάρου.

Για να αναφέρουμε σαν παράδειγμα το γεγονός όπου για τον σχηματισμό όγκου (ογκογέννεση) δεν είναι αρκετή μόνο η ενεργοποίηση ενός απλού ογκογονίδιου, αλλά συνήθως απαιτείται λειτουργία πολλών παραγόντων μαζί καθώς και η ύπαρξη μιας διαδικασίας πολλών στα-

Ol μηχανισμοί ενεργοποίησης για την μεταμόρφωση των προ-ογκογονίδιων σε ογκογονίδια είναι: (**ΠΙΝΑΚΑΣ 1**)

- 1) Μετάλλαξη άκρης η οποία οδηγεί σε μια δυναμοποίηση της λειτουργίας των προϊόντων του γονιδίου.
- 2) Ενίσχυση του προ-ογκογονίδιου.
- 3) Μετάθεση ενός υψηλά ρυθμιστικού γονιδίου κοντά στο προ-ογκογονίδιο.
- 4) Εισαγωγή ενός ικού γονιδίου.

Για τον σχηματισμό όγκου (ογκογέννεση) δεν είναι αρκετή μόνο η ενεργοποίηση ενός απλού ογκογονίδιου, αλλά συνήθως απαιτείται λειτουργία πολλών παραγόντων μαζί καθώς και η ύπαρξη μιας διαδικασίας πολλών στα-



ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΓΚΩΝ (TUMOR MARKERS)

Επί μακρόν απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα το γεγονός της όσον το δυνατόν πιο πρόωρης ανίχνευσης μιας κακοήθους μεταλλαγής του κυττάρου, μέσω κάποιων δεικτών και οι οποίοι είναι σε ειμάς γνωστοί με την επονομασία “δείκτες όγκων”.

Καθορισμός των δεικτών των όγκων

Οι καρκινικοί δείκτες είναι μακρομόρια, η εμφάνιση και οι αλλαγές στην συγκέντρωση (CONCENTRATION) των οποίων σχετίζονται με έναν σίγουρο τρόπο με την γέννεση και ανάπτυξη κακοήθων όγκων σε ανθρώπους.

Οι δείκτες όγκων μπορεί να διαιρεθούν σε δύο τύπους:

a) Κυτταρικούς

β) Αιματολογικούς (του ορού). (**ΠΙΝΑΚΑΣ 2**)

1. Κυτταρικοί δείκτες όγκων

Αντιγόνα τα οποία σχετίζονται με την κυτταρική μεμβράνη, όπως είναι ο κυτταρικός δείκτης για την λευχαμία, καθώς και οι υποδοχείς ορμονών και του αυξητικού παράγοντα και μοριακές γενννετικές αλλαγές.

2. Χυμικοί δείκτες όγκου

Ουσίες οι οποίες μπορεί να ανιχνευθούν σε συγκε-

ντρώσεις μεγάλες ή εκείνες οι οποίες βρίσκονται σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις στον ορό, ούρα και λοιπά βιολογικά υγρά του σώματος. Αυτές συντίθεται και απεκκρίνονται από τον ιστό των όγκων, απελευθερώνονται με την λύση του όγκου ή σχηματίζονται σαν μια αντίδραση του οργανισμού σε κάποιον όγκο.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΠΙΝΑΚΑΣ 3)

Ο ιδανικός δείκτης του όγκου θα πρέπει να έχει τις κάτωθι ιδιότητες:

– Υψηλή ειδικότητα, δηλαδή να μην είναι ανιχνεύσιμος σε καλοήθεις νόσους και σε υγιή άτομα.

– Υψηλή ευαισθησία, δηλαδή να είναι ανιχνεύσιμος πολύ ωριμά όταν είναι παρόντα μόνον μερικά καρκινικά κύτταρα.

– Ειδικότητα για το όργανο.

– Σχέση με το στάδιο του όγκου ή την μάζα του όγκου.

– Σχέση με την πρόγνωση.

– Αξιόπιστη δυνατότητα πρόβλεψης.

Τα κριτήρια της 100% ειδικότητας και 100% ευαισθη-

σίας δεν έχουν ακόμα πληρωθεί από κανέναν από τους γνωστούς καρκινικούς δείκτες.

Οι PSA, PAP και θυρεοσφαιρίνη είναι δείκτες όγκου, ειδικοί για το όργανο. Πολλοί καρκινοί δείκτες δείχνουν μια σχέση με το στάδιο του όγκου, δηλ. η συγκέντρωση του καρκ. δείκτη αυξάνει με την αύξηση του σταδίου. Παρ' όλα αυτά, καθώς η συγκέντρωση ποικίλει για τα διάφορα

στάδια και πολλές φορές οι συγκεντρώσεις υπερκαλύπτουν η μία την άλλη, η συγκέντρωση του καρκ. δείκτη πολύ σπάνια αποτελεί μία ακριβή ένδειξη του σταδίου.

Παρ' όλα αυτά, δίνεται προγνωστική αξία σε παραμέτρους, όπως είναι το επίπεδο του προεγχειρητικού CEA στο καρκίνωμα του κώλου και του ορθού, της β-μικροσφαιρίνης ειδικά στο πολλαπλούν μυέλωμα και σε Non-

Πίνακας 6) Κατάλογος Δείκτων Καρκίνου που προσδιορίζονται στα βιολογικά υγρά (αίμα, ούρα, ENY κ.ά.) κατά κατηγορίες ανάλογα με τα βιοχημικά τους χαρακτηριστικά, τις τιμές αναφοράς και τους τύπους καρκίνου με τους οποίους σχετίζονται

Δείκτης Καρκίνου	Τύπος καρκίνου
(ποντιμηση, αγγλική, ελληνική ονομασία)	(τιμές αναφοράς)
Πρωτανίες ως δείκτες καρκίνου	(τύπος καρκίνου ή όγκου και ιστός με τον οποίο συνδέονται)
β_2 -M, β_2 -microglobulin, β_2 -μικροσφαιρίνη	(<2,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) Λεμφώματα, λευχαιμίες, πολλαπλό μυέλωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, μακροσφαιρίναιμα Waldenstrom πνεύμονας
Ceruloplasmin, κυανοπλασμίνη	πνευμόνια, (όγκος των Β κυττάρων του παγκρέατος)
C peptide, Ηεμόπλοιο-C	πνευμόνια, (όγκος των Β κυττάρων του παγκρέατος)
Ferritin, Φερρίνη	(<200 ng/ml) Λευχαιμία, ήπατος, διάφορα καρκίνωμα, λέμφωμα Hodgkin, πνεύμονας, μαστού
hTg, human Thyroglobulin, Θυρεοσφαιρίνη	(<25-50 ng/ml) καρκίνος θυρεοειδούς, (διαφοροποιημένος)
Ig, Immunoglobulins, ανοσοσφαιρίνες IGG, IGA, IGM, IGD, IGE	Πολλαπλό μυέλωμα, λευχαιμίες, λεμφώματα
S 100, Melanoma Associated Antigen	πρωτεΐνη αιχμένη στα κακόθες μελάνωμα
Pancreas Associated Antigen	πλάγκρεας, στομάχου
SP-1, Pregnancy-Specific protein 1, ειδική πρωτεΐνη της εγκυμοσύνης (<0,5 $\mu\text{g}/\text{L}$)	τροφοβλαστικός, στερνατοκύτταρα
PIVKA-II, Prothrombin precursor, Πρόδρομος Προθρόμα (0,1 ng/ml)	ηπατοκυτταρικός
TATI, Tumor-Associated Trypsin Inhibitor, αναστολέας θρυψίνης του όγκου	πνεύμονα, γαστρεντερικό, ωοθηκών, βλεννώδης μαστού
UGP, Urinary Gonadotropin Peptide,	ωοθηκών (παρακολούθηση θεραπείας)
Ορμόνες ως δείκτες καρκίνου	πνεύμονα, μικροκυτταρικό πνεύμονα, σύνδρομο Cushing
ACTH, corticotropin hormone, κορτικοτροπίνη	φλοιός επινεφρίδων, πλάγκρεας, διάβολος, μικροκυτταρικός πνεύμονος, σύνδρομο SIADHS
ADH, antidiuretic hormone, αντιδιούρητη ορμόνη.	μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
Homospesin	καρκίνωμα C κυττάρων θυρεοειδούς, (μυελοειδές θυρεοειδούς), καρκινοειδές, μαστού, ήπατος, πνεύμονα, νεφρών
TCal, calcitonin, καλσιονίνη	(<0,1 $\mu\text{g}/\text{L}$) όρχεων, δύοι ωοθηκών, πλακούντα, χοριοκαρκίνωμα, σεμινάριατα και μη
hCG, Human Chorionic Gonadotrophin, χοριακή γοναδοτροπίνη (<3.5 IU/ml)	σύνδρομο Zollinger-Ellison, γιλυκαγόνωμα, καρκίνος στομάχου
Gestrin, γαστρίνη	αδένωμα της υπόφωτης, καρκίνος νεφρών και πνευμόνων
GH, Growth Hormone, Αυξητική ορμόνη,	τροφοβλαστικός, γονάδες, πνεύμονας, μαστού
HPL, Human Placental Lactogen, Πλακουντικό Γαλακτογόνο	μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα
Neurophysins, Νευροφυσίνες	πολλαπλό μυέλωμα, μεταστάσεις στα οστά, καρκίνος μαστού
HPG, Hydroxyproline, Υδροξυπρόλινη (στα ούρα)	ήπατος, νεφρά, μαστού, πνεύμονα, άλλα νεοπλάσματα, πρωτοποθής υπερπαραθυρεοειδισμός
PTH, Parathyroid hormone, παραθυρομόνη	αλδοστερόνη
Aldosterone, αλδοστερόνη	καρκίνος οστών από μεταστάσεις
Osteocalcin, οστεοκαλσίν	αδένωμα της υπόφωτης, προλακτίνη, δύοις της υπόφωτης, νεφρά, πνεύμονας
Prolactin, Προλακτίνη	πλάγκρεας, θρυγγογένες, φαιχνημοκύττωμα, νευροβλάστωμα
Vasoactive intestinal peptide, Εντερική αγγειοδραστική πεπτίδια	καρκίνωμα νεφρών, ήπατος, και άλλα καρκίνωματα
EP, erythropoietin, ερυθροποιητίνη	καρκίνωμα επινεφρίδων
DHEAS, Θεική διεύδρεπτανδροστερόνη	πνευμόνια, (όγκος των Β-κυττάρων του παγκρέατος)
Insulin, ίνσουλίνη	γιλυκαγόνωμα (όγκος των α-κυττάρων του παγκρέατος)
Glucagon, Γλυκαγόνη	καρκίνωματα επινεφρίδων, ωοθηκών, δρχεων
17-Ketosteroids, 17-κετοστεροειδή	καρκίνος δι, επινεφρίδη, (καρκινοειδές εντερογαλακτικού)
5 HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-υδροξυινδολοειδές οξεύ, (2-6 mg/ούρα 24h)	φαιχνημοκύττωμα, νευροβλάστωμα, γιλυγιονεύρωμα
VMA, ΗΜΑ, κατεχολαμίνες και μεταβολίτες τους στα ούρα	ήπατος
Ενζύμα και ισοένζυμα ως δείκτες καρκίνου	καρκίνος προστάτου
alcohol dehydrogenase, αλκοολική αιθυδρογόνάση	ήπατος
ACP, Acid Phosphatase, δέρνη φωσφατάση	οστά, ήπατος, λευχαιμίες, σάρκωμα, λευχαιμία οστών, ηπατικές και οστικές μεταστάσεις,
AL.S, alkaldose, αλδολάση	μυελοδυσπλασίες,
AL.P, Alkaline Phosphatase, αλκαλική φωσφατάση	μήτρας, ωοθηκών, μικροκυτταρικό πνεύμονα, τροφοβλάστη, στερνίωμα, Hodgkin
ALP (placental), Regan Isoenzyme πλακουντικό ισοένζυμο αλκ. φωσφατάσης	προστάτου
PHI, Phosphoglucomutase, φωσφοεξοχισομεράση	

ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Hodgkin's λέμφωμα, καθώς και το CA125 στο καρκίνωμα των ωοθηκών. (**ΠΙΝΑΚΑΣ 4**)

ΟΡΙΣΜΟΣ:

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ =

αριθμός των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων

αριθμός των αληθώς + αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων αρνητικών αποτελεσμάτων

ΕΙΔΙΚΟΤΗΣ =

αριθμός των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων

αριθμός των αληθώς + αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων θετικών αποτελεσμάτων

Εξ ίσου βαρύνουσας σημασίας και αξίας είναι η προγνωστική αξία ενός καρκινικού δείκτη. Η προγνωστική αξία μας δίνει την πιθανότητα σύμφωνα με την οποία ένας όγκος υπάρχει σε μια ανάμικτη ομάδα ελέγχου στην περίπτωση θετικών εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Η αρνητική προγνωστική αξία δείχνει την πιθανότητα σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει όγκος στην περίπτωση αρνητικών εργαστηριακών αποτελεσμάτων. (**ΠΙΝΑΚΑΣ 5**)

ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ =

αριθμός των αληθώς αρνητικών αποτελεσμάτων

αριθμός των αληθώς + αριθμός των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων αρνητικών αποτελεσμάτων

ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ =

αριθμός των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων

αριθμός των αληθώς + αριθμός των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων θετικών αποτελεσμάτων

Συμπερασματικά αναφέρουμε ότι για να πούμε ότι ένας δείκτης είναι ο καλύτερος θα πρέπει με βάση την **εικόνα 3** όπου η ευαισθησία σχεδιάζεται σε σύγκριση με την ειδικότητα, να είναι όσο το δυνατόν γίνεται περισσότερο κοντά η καμπύλη ενός δείκτη προς τον αντίστοιχο άξονα.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΓΡΑ

Κ.Δ. Θα μπορούσε να είναι κάθε ουσία που βρίσκεται στα καρκινικά κύτταρα ή παράγεται από αυτά και εκκρίνεται στα βιολογικά υγρά, ή που παράγεται από τον υγιή οργανισμό σε απάντηση στην παρουσία του όγκου και της οποίας η ύπαρξη ή η αύξηση της συγκέντρωσής της πάνω από τα φυσιολογικά όρια, σχετίζεται με την παρουσία, την ανάπτυξη, την διάγνωση και την πρόγνωση ενός κακοήθους όγκου.

Έχει προταθεί και ταυτοποιηθεί μεγάλος αριθμός και ποικιλά πρωτεΐνων και άλλων ενδογενών ουσιών που εκπληρούν έστω και εν μέρει τον ορισμό, του Δ.Κ όπως είναι:

1. Ένζυμα και ισοένζυμα (PAP, 5'NT, NSE, TK, CK-MB, ALP κ.ά.).
2. Πρωτεΐνες (β_2 - μικροσφαιρίνη, φεριττίνη, θυρεοσφαιρίνη κ.ά.).

3. Ορμόνες (HCG, ACTH, GH, γαστρίτις, ινσουλίνη, κ.ά.).

4. Καρκινοεμβρυϊκά αντιγόνα (AFP, CEA, κ.ά.).

5. Αντιγόνα συνδεόμενα με τον όγκο που εκφράζονται ή σχετίζονται με αυτόν (TUMOR EXPRESSED OR ASSOCIATED ANTIGENS) και είναι πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες, που εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα και που βρίσκονται, είτε μέσα στον καρκινικό ιστό, είτε απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, αντικατοπτρίζοντας την παρουσία του όγκου, την ανάπτυξη και το μέγεθός του (CA 19-9, CA 15-3, CA 125, PSA, MCA, TPA, SCC, κ.ά.).

6. Υποδοχείς ορμονών στους ιστούς (ER (+), PGR (+), παρουσία υποδοχέων και οιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού για πρόγνωση της νόσου και απάντηση στην θεραπεία).

7. Ογκογονίδια και προϊόντα ογκογονιδίων (N-RAS, C-MYC, C-ERB-B₂ κ.ά.).

8. Γεννετικές αλλαγές, κατασταλτικά γονίδια (P21, ERB-B-2, P 53, κ.ά.).

9. Υδατανθρακικοί επίτοποι που αναγνωρίζονται από ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα.

10. Νευροδιαβιβαστές (κατεχολαμίνες, μελατονίνη, σεροτονίνη, κ.ά.).

Το βιολογικό δείγμα στο οποίο μπορεί να προσδιορισθεί ένας Δ.Κ. είναι συνήθως το αίμα (ορός ή πλάσμα) γιατί είναι εύκολο υγρό στη λήψη του, σε μερικές δε περιπτώσεις χρησιμοποιούνται ούρα ή και ENY. Σε ειδικές περιπτώσεις και για συγκεκριμένους Κ.Δ. θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και άλλα βιολογικά υγρά όπως: το πλευριτικό, το περικαρδιακό, το περιτοναϊκό, το γαστρικό, το δωδεκαδακτυλικό, το αμνιακό, το σάλιο, το κολπικό έκριμα, τα δάκρυα καθώς και ιστοί, μυελός των οστών, κ.ά.

Για την έγκαιρη διάγνωση, καθοριστική θέση παίρνουν όλο και περισσότερο οι δείκτες καρκίνου, καθ' ότι μπορούν να ανιχνεύσουν την ύπαρξη νεοπλασίας στα πρώιμα στάδια πριν ακόμα εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα ή διαγνωστεί η νεοπλασία με άλλες κλινικοεργαστριακές μεθόδους και τεχνικές, ούτως ώστε να είναι αποτελεσματικότερη και η θεραπεία. Ο προσδιορισμός των Κ.Δ. με ευαισθητες ανοσοχημικές μεθόδους, μπορεί να ανιχνεύσει μέγεθος ή μάζα όγκου της τάξεως του 1MG ή μάζα 10⁶ κυττάρων, σε αντίθεση με τις απεικονιστικές μεθόδους που ανιχνεύουν καρκινική μάζα της τάξεως του 1G ή 10⁹ κυττάρων, στάδιο στο οποίο αρχίζει να γίνεται και η κλινική διάγνωση με βάση τα συμπτώματα του αρρώστου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ (ΕΙΚΟΝΑ 5)

Με την χρησιμοποίηση των Δ.Κ. και τον προσδιορισμό τους στα βιολογικά υγρά του οργανισμού προσπαθούμε να επιτύχουμε τα εξής:

1. Έγκαιρη διάγνωση καθ' ότι η έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση πολλών τύπων καρκίνου μπορεί να οδηγήσει στην αποτελεσματική θεραπεία τους ή στην βελτίωση της πρόγνωσής τους.

2. Διαφορική διάγνωση του καρκίνου από άλλες νό-

ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

PTK, Protein Tyrosine Kinase		καρκίνος μαστού
TK, Thymidine kinase, κινάθ θυμιδίνης	(< 5 U/L)	οξεία λευχαιμία, λεμφώματα, μικροκυτταρικός πνεύμονα
AMS, Amylase, αμυλάση		παγκρέατος, διάφορα άλλα καρκίνωμα
Arylsulfatase B, αρυλοσουλφατάση B		παχύ έντερο, μαστός
CK-BB, Creatinine Kinase-BB isoenzyme, ισοένζυμο BB της κρεατινοκινάσης		αδενοκαρκίνωμα προστάτη, μικροκυτταρικό πνεύμονα, μαστού, παχέος εντέρου, ωοθηκών
Elastase, ελαστάζη		πάγκρεας
Esterase, εστεράζη		μαστος, αιματολογικές κακοήθειες,
G1 II, Galactosyltransferase II, Γαλακτοζυλοτρανσφέραση ισοένζ. II		γαστρεντερικός καρκίνος
GGT, γ-Glutamyltransferase, γ-γλουταμολτρανσπεπτίδαση		ήπαρ, ηπάτωμα, μεταστατικός καρκίνος ήπατος
Hexokinase, Εξοκινάση		ήπαρ
Leucine aminopeptidase, αμινοπεπτιδάση της λευκίνης		πάγκρεας, ηπαρ
Lysozyme, Mouramidase, Λυσοζύμη ή μουραμίδαση		λευχαιμίες
LDH, Lactate dehydrogenase, γαλακτική αιφυδρογονάση		ήπαρ, λεμφώματα, λευχαιμίες, διάφορα καρκίνωματα κυρίως μεταστατικά στο ήπαρ
NSE, Neuron-Specific Enolase, Ειδική νευρωνική ενολαση,	(<12,5 ng/ml)	μικροκυτταρικός πνεύμονος, βρόγχων, μελάνωμα, φαιχνιδιακότωμα, νευροβλάστωμα, θυρεοειδούς, γεμινωτα, πάγκρεας
5' NT, 5'-Nucleotidase, 5'-νουκλεοτίδαση		ήπαρ, μεταστατικός καρκίνος ήπατος
PAP, Prostatic Acid Phosphatase, δίχινη προστατική φωσφατάση ,	(<2ng/ml)	καρκίνος προστάτη (αυξημένα και σε υπερτροφία προστάτη, προστατίτιδα, μεταστάσεις)
Pyruvate Kinase, πυροσταφυλική κινάση,		ήπατος, διάφοροι καρκίνοι
Ribonuclease, ριβονουκλέαση		διάφοροι καρκίνοι (ωοθηκών, πνεύμονα, παχέος εντέρου)
Sialyltransferase, σιαλοτρανσφέραση,		μαστος, παχύ έντερο, πνευμονας
TdI, Terminal deoxynucleotidyltransferase, δεσαξινουκλεοτιδολυτρανσφέραση		λευχαιμίες, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, λεμφώματα, μικροκυτταρικός πνεύμονος
Καρκινοεμβρυϊκά αντιγόνα (oncofetal antigens)		
Al P, αίρια fetoprotein, α-ειριβυϊκή σφαιρίνη	(<8,5 ng/ml)	ηπατοκυτταρικός, παχέος εντέρου, παγκρέατος, εγκυμοσύνη, λευχαιμίες, δρχεων, γαστρεντερικού, ήπατος, στομάχου, παγκρέατος, πνευμονα, μαστού, μυελού θυρεοειδούς, καπνιστές (<3,5 ng/ml)
b Oncofetal antigen, β-καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο		παχέος εντέρου
Carcinoembryonic Ferritin, καρκινοεμβρυϊκή φερριτίνη		ήπατος
POA, Pancrealial oncofetal antigen, παγκρεατικό ογκοεμβρυϊκό Ag		επιβεβαίωση καρκίνου παγκρέατος
SCC, Squamous Cell Carcinoma antigen, (TA-4)	(<1,5-2 ng/ml)	τραχιλού μήτρας, πνεύμονα, δέρματος, ωοθηκών, κεφαλής και τραχήλου, ουρογεννετικού παχέος εντέρου, ουροδόχου κύστεος, γαστρεντερικού, διάφοροι καρκίνοι, μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα γαστρεντερικού, μαστού, ουροδόχου κύστεος, πνευμόνων, ωοθηκών, χοληφόρων, χολαγγειοκαρκίνωμα
Καρκινικά αντιγόνα με υπατανθρακικός επιπόπτους (του αναγνωρίζοντα από μονοκλωνικά αντισώματα)		
CA 125, Cancer Antigen 125, καρκινικό αντιγόνο 125	(< 35 U/ml)	ωοθηκών, ενδομητρίου, μαστού, ορίδες κυσταδενοκαρκίνωμα ωοθηκών, παγκρέατος, πνευμόνων, μαστού, ωοθηκών, αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα, μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα
CA 15.3, 15-3	(< 25 U/ml)	μαστού, ωοθηκών
CA 549,	549	μαστού, ωοθηκών
CA 27.29,	27 29	μαστού
PSA, Prostate-Specific Antigen, ειδικό προστατικό	(< 2,5-4 ng/ml)	καρκίνο προστάτη (αλλά αυξημένο και στην υπερτροφία προστάτη και στην προστατίτιδα)
MCA, Mucin-like Carcinoma-associated Antigen,	(<11 U/ml)	μαστού, ωοθηκών, γαστρεντερικού
DU-PAN-2	(< 100 kU/L)	παγκρέατος, χοληφόρων, ηπατοκυτταρικό, πνευμόνων, γαστρεντερικό
Καρκινικά αντιγόνα με υποστάνθρακες και σταλκικό σεβ		
CA 19-9, Cancer Antigen 19 9,	(< 37 U/ml)	στομάχι, πάγκρεας, γαστρεντερικό, ήπαρ, παχύ έντερο, χοληφόρα, βλεννώδες ωοθηκών γαστρεντερικό, πάγκρεας, ωοθηκές, στομάχι, πεπτικό, παχύ έντερο
CA 19.5,	.	πάγκρεας, γαστρεντερικό, παχύ έντερο
CA 50	.	ωοθηκές, βλεννώδες μαστού, γαστρεντερικό, παχύ έντερο, στομάχου, παγκρέατος,
CA 72-4	.	πάγκρεας, γαστρεντερικό, παχύ έντερο, στομάχου, παγκρέατος,
CA 242	.	πάγκρεας, γαστρεντερικό,
Ογκογονίδια και προπόντα ογκογονίδιων		
N-ras- gene mutation	(προϊόν p21)	οξεία μυελογενής λευχαιμία, νευροβλάστωμα, καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού
c-myc- gene translocation , πρωτογονογονίδιο.	(προϊόν p62)	λέμφωμα T και B κυττάρων, μικροκυτταρικός πνεύμονος, νευροβλάστωμα, σαρκώματα, ενδοθηκιώματα
c-erb B-2 gene amplification ή HER-2/neu	(προϊόν p65)	μαστού, ωοθηκών, γαστρεντερικό, νευρικού, αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα
c-erb B-2 gene translocation		χρόνια μυελογενής λευχαιμία
N-myc gene amplification		νευροενδοκρινό
Καταστατικά γονίδια (γενετικές αλλαγές)		
DCC (deleted colon carcinoma)		παχέος εντέρου, αδενώματα
NF-1, (neurofibromatosis)		νευροονοβλάστωμα
Rb (retinoblastoma)		ρετινοβλάστωμα
p53		παχέος εντέρου
erb B-2		προγνωστικό για καρκίνο μαστού

ΑΣΚΛΗΠΙΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Υποδοχείς ιστών και διάφοροι άλλοι δείκτες καρκίνου

ER, Estrogen Receptor, υποδοχέας στέροειδών ορμόνων, (ιστοί)	μαστού, η ύπαρξή τους είναι καλό προγνωστικό σημείο
PR, Progesterone Receptor, υποδοχέας προγεστερόνης, (ιστοί)	μαστού, πρόγνωση και παρακολούθηση θεραπείας
EGF-R, Epidermal Growth Factor Receptor,	μαστού, ουροδόχου κύστεως, νεφρών, κεφαλής και τραχήλου, (για πρόγνωση)
TSA, SA, Total Sialic Acid, Ολόκλ οιαλικό οξύ ($< 80 \text{ mg/dl}$)	δύοι εγκεφάλου, πεπτικού, στομάχου, ορόβου
LSA, LASA, Lipid-Associated Sialic Acid, ($< 20 \text{ mg/dl}$)	γαστρεντερικού, πνεύμονα, ρευματικές πλαθυσεις, ωσθηκών, μαστού,
Πολυαμίνες (σπερμιδίνη, σπερμινή) (ENY και ούρα)	εγκεφάλου και διάφοροι άλλοι τύποι
Pepsinogen, I, Πεψινογόνο I	ελάπτωση στον καρκίνο του στομάχου
CALLA Antigen Αντιγόνο CALLA	λευχαιμίες, λεμφώματα
TPE	νεφρών
Cathepsin D, καθεψίνη D	μαστού (για πρόγνωση)
Νεοπτερίν, νιοπτερίνη	
IL-2R, αντιειδην π-2 Κερσεπτο, υποδοχέας ιντερλευκίνης 2	λευχαιμία Τ λεμφοκυττάρων, πρωτοπαθής καρκίνος του πνεύμονα
HPV, Human papilloma Virus (small DNA virus)	λοιμώξεις που συνδέονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
κ-κασεΐνη, κ- καζεΐνη	μαστού, πνεύμονα
MTGP, mammmary tumor associated glycoprotein	μαστού
FSA, Fetal Sialoglycoprotein	γαστρικού, γαστρεντερικου
TGF α, Transforming Growth Factor αιρήνη	μαστού, ωσθηκών, παχέος εντερου, γενικός δείκτης καρκίνου
IC, Immunocomplexes, ανοσοδυμπλεγματα	λευχαιμίες, διαφορα καρκνωμάτων
IAPS, Tissue polypeptide antigen Specific, (cytokeratin 18)	παρακολούθηση καρκίνου του μαστού
APR, Acute Phase Reactants, πρωτεΐνες οξείας φάσεως	αυξημένες σε όλες τις νεοπλασίες (αύξηση αιποσφαιρίνης, α1-αντιθρυψινής κ.α.)

Πίνακας (7). Συνήθεις τύποι καρκίνου στον άνθρωπο και αντίστοιχοι δείκτες καρκίνου για τη διάγνωσή του, για τη διαφορική διάγνωση, πρόγνωση, παρακολούθηση της θεραπευτικής αγωγής, μεταστάσεων ή υπογροτών του

Οργανο ανάτιτυξης του δείκτες καρκίνου που σχετίζονται με το συγκεκριμένο όργανο καρκίνου	
Νεοπλασίες αίματος και λεμφικού συστήματος, λευφώματα	β2-μικροσφαιρίνη, φερριπίνη, LDH, TKE, IL-2R, TK, λυσοζύμη (μουραμιδάση)
Θυρεοειδούς	CEA, καλσιτονίνη, θυρεοσφαιρίνη, TPA, NSE
Πνεύμονα, βρόγχων	CEA, NSE, SCC, TPA, CA 19-9, CA 50, TK
Οστών (μεταστάσεις)	ALP, οστεοκαλσίνη, υδροξυπρολίνη
Στομάχου	CA 19-9, CEA, CA 72-4, AFP, SCC, TPA, CA 50, γαστρίνη
Ηπατος	AFP, CEA, TPA, φερριπίνη, GGT, ALP, LDH
Νεφρών	TPE
Παχέος εντέρου-ορθού	CA 19-9, CEA, CA 50, TPA, CA 72.4
Μαστού	CEA, MCA, CA15-3, CA 549, TPA, CA50, CA12-5 /ιστών: EGF-R, ER, PR, EA, καθεψίνη D, c-erb B-2
Προστάτου	PSA, PAP, TPA
Ωδηηκών	CA 125, CEA, AFP, HCG, TPA, CA 15-3, CA 72.4
Πλαγκρέατος	CA19-9, CEA, CA125, AFP, hCG, TPA, CA50, γαστρίνη, παγκρεατικό και εμβρυικό αντιγόνο
Μήτρας	CEA, SCC, TPA
Τραχήλου μήτρας	SCC, CEA, HPV, hCG,
Ορχεων	hCG, AFP, NSE, SP-1, CEA, LDH, TPA
Ουροδόχου κύστεος	CA 50, TPA, CEA
Κεφαλής και τραχήλου	SCC, CEA
ΩΡΑ	SCC, TSA, LSA, CEA
Οισοφάγου	SCC, CEA, CA 19-9, AFP
Νεύρων	5-HIAA, NSE
Νευροβλάστωμα	NSE, VMA
Φαιοχρωμοκύτταρα	κατεχολαμίνες ούρων, VMA, HMA
Καρκνοεδές	Ισταμίνη, κατεχολαμίνες, 5-HIAA, NSE
Οστεοσάρκωμα	ALP
Πολλαπλό μυέλωμα	ανοσοσφαιρίνες, TKE
Μελάνωμα	μελανίνη ούρων
Σάρκωμα Erwing	LDH, TKE

- Ιατρογενείς παρεμβάσεις όπως π.χ. η δακτυλική εξέταση του προστάτη, προκαλεί αύξηση των τιμών των PAP και PSA και για το λόγο αυτόν, η εξέταση αυτή δε θα πρέπει να γίνεται πριν την αιμοληψία.

σους ή από καλοήθεις όγκους σε αρρώστους με συμπτώματα π.χ. να διαφοροδιαγνώσουμε έναν καλοήθη από έναν κακοήθη όγκο ή να επιβεβαιώσουμε την διάγνωση.

3. Εκτίμηση της βιοχημικής φύσης, της παθοφυσιολογίας και του μεγέθους του όγκου.

4. Εκτίμηση της κλινικής σταδιοποίησης ή ταξινόμησης του όγκου, δηλ. εκτίμηση της έκτασης, της εξάπλωσης και του σταδίου του όγκου (εκτίμηση που γίνεται συνήθως με βιοψίες και παθολογοανατομική μελέτη των παρασκευασμάτων των βιοψιών).

α) Φάση επαγωγής (μέχρι και 30 χρόνια). Έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες.

β) IN SITE φάση όπου τα κύτταρα γίνονται καρκινικά αλλά παραμένουν τοπικά (5-10 χρόνια).

γ) Φάση εξάπλωσης (πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων και μετανάστευσή τους σε άλλους ιστούς μέσω αιματικής και λεμφικής κυκλοφορίας (1-5 χρόνια).

δ) Φάση διασποράς (μεταστατική εξάπλωση του όγκου (1-5 χρόνια).

5. Πρόγνωση για την σοβαρότητα, την εξέλιξη την πορεία και την διαδικασία της νεοπλασματικής νόσου.

6. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής και επιλογή της καλύτερης και καταλληλότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης, είτε αυτή είναι χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, ραδιενέργεις ουσίες, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ανοσοθεραπεία ή συνδυασμός αυτών. Η μείωση της τιμής του Κ.Δ. θα πρέπει να αντικατοπτρίζει και τον βαθμό επιτυχίας της θεραπευτικής αγωγής.

7. Παρακολούθηση του αποτελέσματος της θεραπείας (MONITORING) π.χ. του CEA για την παρακολούθηση του καρκίνου του παχέος εντέρου (τιμές πριν και μετά την θεραπεία).

8. Έλεγχος μεταστάσεων πριν ακόμα εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα ή υποτροπών του καρκίνου μετά από θεραπεία, πριν αυτές εντοπισθούν από άλλες κλινικοεργαστηριακές μεθόδους και τεχνικές.

9. Ανίχνευση ραδιοανοσολογικά της θέσης της καρκινικής μάζας. Αντισώματα έναντι του Κ.Δ. σημασμένα με ραδιενέργη ουσία, χρησιμοποιούνται για την εντόπιση των κυττάρων του όγκου (ραδιοανοσοπινθρογραφία) όπως π.χ. ραδιοανοσοστημασμένα αντισώματα κατά του CEA έχουν χρησιμοποιηθεί για την εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου ενώ ραδιοστημασμένα αντισώματα κατά της φεριτίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί για την στόχευση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

10. Καθορισμός της κατεύθυνσης για την ανοσοθεραπεία. Αντισώματα σημασμένα με ραδιενέργη υλικό χρησιμοποιούνται για να κατευθύνουν την ανοσοραδιοθεραπεία στην θέση του όγκου. Το ραδιοστημασμένο αντισώμα προσδένεται στους ειδικούς αντιγονικούς επιτόπους του όγκου και τα καρκινικά κύτταρα φονεύονται από την ραδιενέργη ακτινοθεραπεία, που εκπέμπεται από τα ειδικά κατά του Κ.Δ. αντισώματα που τη φέρουν.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

(ΕΙΚΟΝΑ 6)

Για να επιλεγεί και χρησιμοποιηθεί μια ουσία με επιτυχία ως δείκτης καρκίνου, θα πρέπει να πληρεί τις ακόλουθες προϋποθέσεις, θα πρέπει δηλ. να συνδυάζει:

1) Αυξημένη αναλυτική ευαισθησία: ώστε να ανιχνεύονται μικρές συγκεντρώσεις ουσιών που συνδυάζονται με μικρούς σε όγκο καρκίνους, δηλ. με τα αρχικά στάδια της νεοπλασίας. Η τεχνική δηλ. του προσδιορισμού του Κ.Δ. θα πρέπει να έχει χαμηλό όριο ανίχνευσης.

2) Αυξημένη διαγνωστική ευαισθησία, ώστε να ανιχνεύει όλους τους ασθενείς, στα αρχικά στάδια της νόσου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που η νόσος είναι σοβαρή και θεραπεύσιμη (ευαισθησία αντιστοιχεί στο % των ασθενών με καρκίνο που δίνουν θετικές τιμές Κ.Δ.).

3) Αυξημένη αναλυτική ειδικότητα, ώστε να δίνει πληροφορίες για ένα μόνο είδος καρκίνου. Ο προσδιορισμός του συγκεκριμένου Κ.Δ. να μη δίνει διασταυρούμενες αντιδράσεις, με άλλους Κ.Δ.).

4) Αυξημένη διαγνωστική ειδικότητα, ώστε να αποκλείει τους υγιεις, ιδιαίτερα όταν η νόσος είναι σοβαρή, αλλά μή θεραπεύσιμη, δηλ. να δίνει αρνητικό αποτέλεσμα στην υγεία (η ειδικότητα αντιστοιχεί στο % των υγιών που δίνουν αρνητικές τιμές του Κ.Δ.).

5) Αυξημένη διαγνωστική ή προγνωστική αξία ενάς θετικού αποτελέσματος, PV (+) κυρίως όταν η νόσος είναι σοβαρή και θεραπεύσιμη, αλλά η θεραπεία μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες για τον άρρωστο (π.χ. χειρουργική αφαίρεση του οργάνου). Στις περιπτώσεις αυτές προσπαθούμε να αυξήσουμε το PV (+), χρησιμοποιώντας συνδυασμό σχετικών Κ.Δ.

6) Αυξημένη αποτελεσματικότητα, ιδίως όταν η νόσος είναι σοβαρή και θεραπεύσιμη και τα ψευδώς θετικά και ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα έχουν την ίδια σοβαρή επίπτωση πάνω στο άτομο (η αποτελεσματικότητα είναι η συνισταμένη ευαισθησίας και ειδικότητας).

7) Στοιχειομετρική σχέση μεταξύ των τιμών του Κ.Δ. στο πλάσμα και του αριθμού των καρκινικών κυττάρων ή του μεγέθους της μάζας του όγκου και της έκτασής του.

8) Πληροφορία ως προς τον τύπο (βιοχημεία), παθοφυσιολογία, εντόπιση και στάδιο του όγκου.

9) Αυξημένη προγνωστική αξία, ώστε να εκτιμάται η σοβαρότητα της πορείας της νόσου.

10) Παράλληλη μεταβολή με την υποχώρηση του όγκου, ώστε να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης, δηλαδή με την αφαίρεση του όγκου να μειώνεται και η συγκέντρωση του στο βιολογικό υγρό.

11) Αύξηση στο αίμα παρουσία μικρομεταστάσεων ή υποτροπών πριν διαγνωστούν κλινικά ή με άλλα διαγνωστικά μέσα.

12) Συσχέτιση με το είδος εκείνο του κακοήθους

όγκου, που επιδέχεται αντιμετώπιση ή θεραπεία, ειδάλλως δεν έχει σημασία ο προσδιορισμός του. Στην περίπτωση αυτή δεν μας ενδιαφέρει ο αριθμός των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων, αλλά η αυξημένη ειδικότητα, δηλαδή ο ελάχιστος κατά το δυνατόν αριθμός ψευδών θετικών αποτελεσμάτων.

13) Απουσία από τα βιολογικά υγρά φυσιολογικών και υγών ατόμων ή αν υπάρχει, να βρίσκεται σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από αυτές που βρίσκονται στα διάφορα στάδια του καρκίνου.

14) Αρνητικός ή να μην αυξάνει στους αντίστοιχους καλοήθεις όγκους ή σε άλλες νεοπλασματικές και μή παθήσεις.

15) Σταθερή αύξηση των επιπέδων του Κ.Δ. στο αίμα ή στα ούρα, να μην υπόκειται δηλαδή σε μεγάλες διακυμάνσεις τιμών.

16) Προσδιορισμός εύκολος και σχετικά φθηνός στο αίμα, τον ορό, το πλάσμα και άλλα βιολογικά υγρά και ιστούς του οργανισμού, με ευαίσθητες μεθόδους (χημικές φασματοφωτομετρικές, ενζυμικές, ανοσοχημικές ανοσοενζυμικές, ELISA, EIA, FIA, ανοσοφθορισμομετρικές, ιστοχημικές, ραδιοανοσολογικές, ανοσοραδιομετρικές, IRMA, ανοσοφωταύγειες, LIA συνήθως με μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά έναντι του τύπου του καρκίνου και του οργάνου που μελετάμε), σήμερα τεχνικές μοριακής βιολογίας, που να έχουν μεγάλη αναλυτική ειδικότητα και ευαισθησία, να χρησιμοποιούν εύχρηστη οργανολογία, να δίνουν γρήγορα αποτελέσματα και να είναι ασφαλείς (π.χ. προτυπούνται τα ανοσοενζυμικά από τα ραδιοανοσολογία αντιδραστήρια).

Δυστυχώς δεν έχει βρεθεί ακόμα νεοπλασματικός δείκτης που να συνδυάζει όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά ή να έχει ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική αξία 100% και για τον καρκίνο ενός συγκεκριμένου οργάνου. Άλλοι Κ.Δ. έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία ενώ άλλοι μεγαλύτερη ειδικότητα για ένα όργανο. Οι περισσότεροι βρίσκονται αυξημένοι και σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου του ίδιου οργάνου ή ιστού (TUMOR ASSOCIATED MARKERS). Επίσης πολλοί Κ.Δ. εμφανίζονται μεν σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στα βιολογικά υγρά των ατόμων με καρκίνο, αλλά υπάρχουν επίσης και στα άτομα με καλοήθη όγκο ή ακόμα και στο αίμα φυσιολογικών ατόμων σε μικρότερες συγκεντρώσεις, καθώς και σε άλλες παθήσεις.

Υπάρχουν μόνο μερικές περιπτώσεις όπου ο Κ.Δ. βάζει την οριστική βιοχημική διάγνωση του όγκου, όπως π.χ. η εύρεση της πρωτεΐνης M στον ορό ή της B. J. στα ούρα βάζει την διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος, η μελανουρία, του κακοήθους μελανώματος, η HCG του χοριονοκαρκινώματος, το 5-HIAA του καρκίνοειδούς (TUMOR SPECIFIC MARKER).

Συνήθως, από τους Κ.Δ. μερικοί χρησιμεύουν για την έγκαιρη διάγνωση ή την διαφορική διάγνωση, ενώ άλλοι για την παρακολούθηση της πορείας και της σοβαρότητας της νόσου ή για την διάγνωση μεταστάσεων ή υποτροπών μετά από μία θεραπευτική αντιμετώπιση. Σήμερα ο δείκτης με την μεγαλύτερη διαγνωστική αξία είναι το CA 19-9 για τον καρκίνο του παγκρέατος και ακολουθούν το CA

15-3 και CA 125 για τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών αντίστοιχα, καθώς και το PSA για τον καρκίνο του προστάτη, που θεωρείται και ο πλέον ειδικός καρκινικός δείκτης οργάνου, καθότι παράγεται μόνον από τον ιστό του προστάτη.

Στον Πίνακα 6 αναφέρονται κατηγορίες ουσιών ανάλογα με τα βιοχημικά τους χαρακτηριστικά που έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες καρκίνου για διάφορους τύπους νεοπλασιών. Ο κατάλογος αυτός είναι εκτενής, αλλά όχι πλήρης. Το πρώτο όργανο με καρκίνο που αναφέρεται είναι αυτό που σχετίζεται περισσότερο, με την αύξηση του συγκεκριμένου Κ.Δ. Μερικές από τις ουσίες αυτές δεν χρησιμοποιούνται σήμερα, ενώ η τάση στρέφεται στην έρευνα των ογκογονιδίων και των κατασταλτικών γονιδίων. Η εφαρμογή της ανάλυσης του DNA και της έκφρασης των προϊόντων των ογκογονιδίων τείνει να εφαρμοστεί όχι μόνο για την διάγνωση, αλλά και για την αντιμετώπιση διαφόρων νεοπλασιών όπως ο καρκίνος του μαστού.

Στον Πίνακα 7 αναφέρονται οι συνήθεις τύποι καρκίνου στον άνθρωπο και οι κύριοι καρκινικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται είτε για την διάγνωσή τους, είτε άλλοι για την διαφορική διάγνωση, την σταδιοποίηση, την πρόγνωση, την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αντιμετώπισης και ενδεχομένως της ύπαρξης μεταστάσεων ή υποτροπών είτε για τον συνδυασμό των παραπάνω.

Τέλος για την ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Τα καρκινικά κύτταρα φέρουν αντιγόνα που βοηθούν το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή αφού τα αναγνωρίσει, να τα καταστρέψει μέσω διαφόρων κυτταρικών και χημικών ανοσολογικών ανταποκρίσεων. Αυτά τα καρκινικά αντιγόνα μπορεί να διαιρεθούν σε 3 κατηγορίες (τάξεις) ανάλογα με την συχνότητα που απαντούν σε ένα συγκεκριμένο κακοήθη όγκο, σε όγκους του ίδιου ιστολογικού τύπου ή τέλος σε όγκους και φυσιολογικούς ιστούς.

Έτοι,

Η τάξη I περιλαμβάνει ειδικά των όγκων αντιγόνα τα οποία απαντούν αποκλειστικά στο συγκεκριμένο κακοήθες νεοπλασμα (π.χ. ο ιδιότυπος των ανοσοσφαιρινών στα βλεμφώματα ή το προσομοίαν με αντιγόνο της ομάδας αίματος A σε καρκινοπαθίες που έχουν ομάδα αίματος O ή B).

Η τάξη II περιλαμβάνει αντιγόνα που συνοδεύουν ορισμένους τύπους καρκίνων που δεν βρίσκονται στους φυσιολογικούς ιστούς και είναι σχεδόν ειδικά των όγκων (π.χ. υπάρχουν αντιγόνα των κακοήθων όγκων) και

Η τάξη III περιλαμβάνει την μέγιστη πλειοψηφία των μεχρι τώρα γνωστών αντιγόνων που δεν είναι ειδικά των όγκων (NON - TUMOR SPECIFIC) αλλά σχετίζονται με αυτούς (TUMOR ASSOCIATED) όπως επίσης και τους φυσιολογικούς ιστούς.

Η αξιολόγηση των καρκινικών δείκτων στην κλινική πράξη πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή προκειμένου να συμβάλλουν στην καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου των καρκινοπαθών και να αποφευχθούν λανθασμένοι εν-

δεχομένως χειρισμοί. Έτσι τα στοιχεία που κρίνονται απαραίτητα γι' αυτόν που θα αξιολογήσει την σημασία των καρκινικών δεικτών στον ορό του ασθενούς είναι:

1. Βιολογία του καρκινικού δείκτη

Η γνώση της χημικής του δομής, ο χρόνος ημιεξαφάνισής του στον ανθρώπινο οργανισμό (βιολογικός χρόνος ημιζωής) και οι ενδεχόμενες διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλες ουσίες κατά τον προσδιορισμό τους είναι βασικά στοιχεία για την αξιολόγιση ενός δείκτη.

2. Μεθοδολογία προσδιορισμού του καρκινικού δείκτη

Η ύπαρξη πολλών εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστήριών (KITS) και διαφορετικών μεθόδων προσδιορισμού των δεικτών (RIA, ELISA κ.λπ.) καθιστά επιτακτική την ανάγκη ευαισθητοποίησης του κλινικού γιατρού στην σωστή αξιολόγηση της ειδικότητας και ευαισθησίας της κάθε μεθόδου.

3. Φυσική ιστορία και βιολογική συμπεριφορά του υπό μελέτη όγκου

Η όσο το δυνατόν πληρέστερη γνώση των στοιχείων της φυσικής ιστορίας και βιολογικής συμπεριφοράς του υπό μελέτη όγκου, κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων του καρκινοπαθούς ασθενούς, είναι απαραίτητα στον κλινικό γιατρό για την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων.

4. Λήψη, παρασκευή και συντήρηση των δειγμάτων αίματος ή άλλων βιολογικών υγρών

Απαραίτητη επίσης είναι η γνώση του τρόπου λήψεως, παρασκευής και συντήρησης των βιολογικών υγρών στα οποία πρόκειται να προσδιοριστούν οι δείκτες.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από όλα όσα προαναφέρθηκαν, μπορούμε να πούμε ότι έχει συντελεσθεί ουσιαστική πρόοδος στις μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου.

Ιδιαίτερα ελπίζουμε μέσα στην επόμενη δεκαετία να ανακαλύψουμε τις λεπτομέρειες λειτουργίας τόσο των ογκογονιδίων όσο και των κατασταλτικών γονιδίων και να κατανοήσουμε πληρέστερα τον μοριακό μηχανισμό που πυροδοτεί τον καρκίνο.

Καθώς οι έρευνες βοηθούν να γίνουν κατανοητές και οι λειτουργίες των πρωτεϊνών των ογκογονιδίων και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που τις επηρεάζουν, πιθανώς να κατανοήσουμε τον μηχανισμό εμφάνισης του όγκου με συνέπεια την ανάπτυξη νέων στρατηγικών για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ammon A eta al (1989). Regulationsmechanismen des Tumorwachstums. Dtsch. med. Wschr. 114, 1760-1764.
2. Fischbuch W. (1989) Tumormarker bei der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Bronchial Karzinomen. Dtsch. med. Wschr. 114

- 800-805.
3. Choné k. et al (1991). Prognosefaktoren des Mammalarzinoms mta 6, 220-228.
4. Duffy M.J. (1989). New Cancer markers. Ann. Clin. Biochem 26, 379-387.
5. Fateh - Moghadam A. et al (1991) Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. I. Hartmann Verlag.
6. Fearon E. R. (1990). Identification of a chromosome 189 gene that is altered in colorectal cancers. Science 247, 49-56.
7. Klepdor R. et ul. (1990). Role of tumor markers in the diagnosis of pancreatic carcinoma. In: R. Klepdor (ed) Recent Results in Tumor Diagnosis and Therapy. Zuckschwerdt Verlag München, 46-50.
8. Herms V. (1990). Pschosoziale Factoren und Karzinomentstehnung. Sexualmedizin 9, 543-547.
9. Moertel Ch. G. (1983). Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. J. Clin. Oncology 1, 727-740.
10. Kraus Ch. W. et al (1990). Role of tumor markers, SCC antigen, CEA, and CA 19-9 in preterm screening, differential diagnosis, and therapy monitoring of esophageal carcinoma. In: Recent results in tumor diagnosis and therapy. R. Klapdor (ed) Zuckschwerdt Verlag München 16-19.
11. Stanbridge E.I. (1990). Identifying tumor suppressor genes in human colorectal cancer. Science 247, 12-13.
12. Stieber P. et al (1990). Tumormarker und ihr sinnvoller Einsatz. Der Bay Int. 2, 70-83.
13. Willett W. C. et al (1984). Diet and Cancer. The New England Journal of Medicine 310, 633-703.

ABSTRACT

The usefulness of tumor markers (T. M.) relies on their sensitivity and also their specificity in accordance to the intime and differential diagnosis of several neoplasies, in monitoring of their development, in appreciation of their grading and also in evaluating of the treatment, according to the clinical symptomatology.

This fact, is also the cause of the research, that is been doing for the further knowledge of the tumor markers (T. M.), which targets especially in the earlier diagnosis of more types of cancer.

In the aspect of elementary information about tumor markers this paper is written.