

Vereseerumi kasvajamarkerite kasutamine kliinilises praktikas

Marge Kütt¹, Vahur Valvere²

Vähi biomarkeri täpne definitsioon puudub. Tegemist on biomolekulidega, mida esineb nii veres, kudedes kui ka kehavedelikes. Neid biomolekule toodavad kasvajarakud või nende suurenenud tootmist mittekasvajalistes rakkudes saab seostada pahaloomulise kasvaja olemasoluga organismis. Vähi biomarkeritena on kasutusel geneetilised mutatsioonid, translokatsioonid ja geenide ekspressioonimustri muutused, mida uuritakse nii perifeerses veres kui ka kudedes. Vähi valguliste biomarkerite hulka kuuluvad hormoonid ja paljud erineva funktsiooniga valgud: ensüümid, glükoproteiinid, onkofetaalsed antigeenid ja retseptorid, mida uuritakse sagedamini verest.

Artiklis on keskendutud just valguliste biomarkerite kasutamisele ning käsitletud neid kasvajamarkerite nimetuse all. Tegemist on kliinilises praktikas kõige rohkem kasutatud vähi biomarkeritega, mille tõlgendamisprobleemidega puutuvad kokku paljude erialade praktiseerivad arstid.

KASVAJAMARKERITE TUNDLIKKUS JA SPETSIIFILISUS

Ideaaljuhul peaks kasvajamarker olema koe- ja kasvajaspetsiifiline, piisavalt tundlik, et võimaldada kasvaja avastada juba algstaadiumis, olema korrelatsioonis kasvaja suuruse ja staadiumiga, selle sisalduse muutumine ajas peaks järgima täpselt ravitoimet ning võimaldama õigel ajal diagnoosida kasvaja taasteket. Sellist kõigile ootustele vastavat kliinilises praktikas kasutatavat kasvajamarkerit kahjuks ei ole.

Ükski kasvajamarker ei ole spetsiifiline konkreetse pahaloomulise protsessi suhtes (1) ja kasvajamarkeri hulga suurenemine seerumis võib olla tingitud nii pahaloomulisest kui ka healoomulisest protsessist. Enamik kasvajamarkereid ei ole ka koespetsiifilised, erandiks on siin prostataspetsiifiline antigeen (PSA) (1). Kasvajamarkerite sisaldus veres ei suurene ka kõigil teatud tüüpi pahaloomulist kasvajat põdevatel haigetel ühtmoodi. Osal patsientidel kasvajamarkeri sisaldus ei suurene üldse või suureneb oodatust tagasihoidlikumalt.

Kasvajamarkerite tundlikkus on võrdeliselt seotud kasvaja suuruse ehk biomolekule produtseeriva rakkude hulgaga. Teine oluline tundlikkust mõjutav tegur on kasvaja või siirde piirkonna vaskularisatsioon, kuna biomolekule toodetakse kasvaja kasvukohal, kasvajamarkeri hulka aga määratakse perifeerses veres. Mida parem on vaskularisat-

sioon kasvaja piirkonnas, seda suurem on kasvajamarkeri kontsentratsioon perifeerses veres. Seetõttu on maksametastaaside puhul vähi biomarkeri hulk perifeerses veres oluliselt suurem kui halvemini vaskulariseeritud nahakoe kasvajate puhul.

Kasvajamarkerite sisaldust organismis mõjutab ka nende poolestusaeg ja eritumise kiirus. Neeru- ja maksafunktsiooni puudulikkus võib suurendada kasvajamarkerite kontsentratsiooni just eritumishäirete tõttu ja sel viisil vähendada uuritava markeri spetsiifilisust kasvajaga patsiendi haiguse dünaamika hindamisel.

Kasvajamarkerite hulga suurenemist vereseerumis võivad põhjustada ka healoomulised protsessid samades kudedes ning seetõttu väheneb samuti markeri spetsiifilisus.

Kasvajamarkerite uuringute näidustused

Kasvajamarkeritelt oodatakse kasutatavust kasvajate skriinimiseks, diagnoosimiseks, kulu prognoosimiseks, ravi jälgimiseks ja ravimi valikuks.

Kasvajamarkerite kasutamine skriiningu eesmärgiga avastada kasvajaid varases staadiumis ei ole leidnud piisavalt kinnitust. Põhjuseks on nende vähenenud tundlikkus varases kasvajastaadiumis. Samuti ei ole kasvajamarkerid (erandiks PSA) piisavalt koespetsiifilised (1, 2).

Eesti Arst 2016; 95(9):597–603

Saabunud toimetusse: 28.04.2016
Avaldamiseks vastu võetud: 18.07.2016
Avaldatud internetis: 27.10.2016

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla laboratoorium, ² Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia-hematoloogiakliinik

Kirjavahetajaautor: Marge Kütt
marge.kytt@regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad: kasvajamarkerite tundlikkus ja spetsiifilisus, valepositiivsus, tõlgendamine, referentsväärtused, kasutamine

Kasvajamarkerite kasutamist kasvaja diagnostikas piiravad samad eespool kirjeldatud põhjused, eeskätt kasvajamarkerite vähene spetsiifilisus pahaloomulise protsessi suhtes ja väike tundlikkus haiguse varastes staadiumites. Samas on nende abil võimalik saada väärtuslikku lisainfot, kui neid kombineerida teiste uurimismeetoditega ja kaasuvate haiguste hinnanguga.

Seisukohad kasvajamarkerite kasutatavuse suhtes remissiooni hindamisel ja kasvaja taastekke avastamisel on vastuolulised. Ühelt poolt oodatakse kasvajamassi suurenemisel ja kaugmetastaaside lisandumisel kasvajamarkerite hulga suuremist. Vastukaaluks on osa autoreid toonud välja juhtumid, kus kasvajamarkerite produktsiooni ei toimu hoolimata kasvaja progresseerumisest, ning juhtumid, kus kasvajamarkerite hulga suuremine on ebaspetsiifiline ja tegelikkuses haigus ei progresseeru.

Kasvaja ravi tõhususe hindamisel kasvajamarkerite olulisust kahtluse alla ei seata. Seda aga eelkõige kaugelearenenud kasvaja kompleksse ravi korral, kus leitakse, et kasvajamarkeri kontsentratsiooni jälgimine on radioloogilistest ja invasiivsetest uurintutest tundlikum, odavam ja patsiendile ohutum. Eeldus on, et patsiendil on diagnoosimisel leitud kasvajamarkeri suurenenud kontsentratsioon veres ja selle sisalduse edasine muutus on korrelatsioonis haiguse kliinilise kuluga.

KASVAJAMARKERITE RASKESTI TÕLGENDATAVUSE PÕHJUSED

Kasvajamarkerite bioloogiline varieeruvus

Kõikide laboriuuringute muutuse tõlgendamisel tekib küsimus, kui palju peab uuritava kontsentratsioon suureneva või vähenema, et muutust võiks pidada haigusseoseliseks. Tõlgendamisele kuuluv muutus kasvajamarkeri sisalduses peab kindlasti ületama bioloogilise varieeruvuse.

Bioloogiline varieeruvus põhjustab erinevaid tulemusi, kui mõõta korduvalt sama laboriuuringu väärtust samal isikul (CV_I) või sarnasel uuritavate rühmal (CV_g). Seda varieeruvust mõjutavad vanus, sugu, elustiil, dieet, füüsiline aktiivsus, kaasuvad haigused, ravimid, organismi homeostaas, päevased rütmid, sesoonsus. Bioloogilise varieeruvuse piiridesse (CV_I) jäävat muutust kasvajamarkeri kontsentratsioonis veres ei saa seostada haiguse progresseerumise või paranemisega konkreetse patsiendi jälgimisel. CV_g -d tuleb arvestada patsiendi esmasel hindamisel, et otsustada, kas tulemust võib pidada haigusseoseliseks. Andmed kasvajamarkerite bioloogilise varieeruvuse kohta on toodud tabelis 1.

Kasvajamarkerite uurimiseks kasutatavate meetoditega seotud probleemid

Kasvajamarkerite mõõtmiseks kasutatavate laborimeetodite probleemiks on meetodite ebapiisav standarditus. Sellest tulenevalt saadakse eri tootjate reagentidega erinevad tulemused (1, 5).

Laborites on kasutusel erinevad mõõtmismeetodid, millest tulenevad ka erinevad arvulised väärtused (1).

Oluline on olla teadlik, et erinevate reagentidega tehtud mõõtmistulemused ei ole koos interpreteeritavad. Eriti oluline on see patsiendi ravijärgsel jälgimisel, kus tuleks võimaluse korral eelistada kasvajamarkeri jälgimist ühes laboris, et vältida võimalikke tõlgendusvigu.

Referentsväärtustega seotud probleemid

Referentsväärtused põhinevad populatsiooniuuringutel. Referentsväärtused on meetodipõhised, see tähendab et kõigil kasutatavatel mõõtmismeetoditel on tootja määratud referentspiirid ja need võivad omavahel erineda (1).

Tabel 1. Kasvajamarkerite bioloogiline varieeruvus (3, 4)

Kasvajamarker	Bioloogiline varieeruvus	
	CV_I (%)	CV_g (%)
CA125	24,7	54,6
CA15-3	6,1	62,9
CA19-9	16,0	130,5
CEA	12,7	55,6
Kromogranin A	12,8	26,3
β 2-mikroglobuliin	5,9	15,5
PSA	18,1	72,4
SCCA	39,4	35,7
Türeoglobuliin	14,0	39,0

CV_I – markeri varieeruvus samal isikul; CV_g – markeri varieeruvus sarnasel uuritavate rühmal; CA – vähi antigeen (*cancer antigen*); CEA – kartsinoomi embrüonaalne antigeen; PSA – prostataspetsiifiline antigeen; SCCA – soomusrakulise kartsinoomi antigeen

Kliinilises tegevuses on oluline meeles pidada, et referentspiirides kasvajamarkeri hulk seerumis ei tõesta kasvaja puudumist ega välista taastekke võimalust. Eelkõige võivad kasvajamarkerite väärtused püsida referentspiirides kasvaja varases staadiumis (1).

Valepositiivsed ja valenegatiivsed tulemused

Valenegatiivsus võib olla seotud kasvaja varase staadiumiga, kus kasvajarakkude

hulk on veel väike, samuti piirkonna vähese vaskularisatsiooniga. Tuleb aga arvestada, et teatud patsientidel ei suurene kasvajamarkeri kontsentratsioon ka kaugelearenenud kasvaja puhul. Nende patsientide ravijärgseks jälgimiseks ei pruugi kasvajamarkeri jälgimine olla sobiv meetod.

Markerite valepositiivsus on tingitud nende väiksest spetsiifilisusest ja seotud erinevate healoomuliste seisunditega, mille kirjeldused on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Kasvajamarkerite tõlgendamine: näidustused ja sagedasemad valepositiivsuse põhjused (2, 6)

Kasvajamarker	Valepositiivsuse põhjused			Näidustused
	Vähene suurenemine	Märgatav suurenemine	Oluline suurenemine	
AFP	Autoimmuunhaigus	Hepatobiliaarne patoloogia	Vastsündinud, rasedus, maksahaigused, pärilik türosineemia, ataksia-teleangiektasia	Hepatotsellulaarsed kasvajakasvaja, munasarja ja munandi idurakulised kasvajakasvaja (v.a seminoomid), maovähk
βHCG	Autoimmuunhaigus, marihuaana kasutamine	Neerupuudulikkus	Rasedus	Trofoblastist lähtuvad kasvajakasvaja, munasarja ja munandi idurakulised kasvajakasvaja
β2-mikroglobuliin	Krooniline maksahaigus, ajukahjustus, infektsioonid	Autoimmuunhaigus	Neerupuudulikkus	Müeloom, lümfoom
CA 15.3 (MCA, CA549, B27-29)	Kopsuinfektsioonid, ravi granuloosüüte stimuleeriva faktoriga, autoimmuunhaigus, munasarjatsüst	Neerupuudulikkus, maksahaigus	Megaloblastiline aneemia (B ₁₂ -vitamiini puudulikkus)	Rinna- ja munasarjavähk
CA 19.9	Healoomulised kopsuprotsessid	Gastrointestinaalsed haigused, endometriosis, munasarjatsüst, maksahaigused, neerupuudulikkus	Pankreatiit, kolestaas, bronhiektasiad või mutsiinoidid	Gastrointestinaalsed vähid, eeskätt pankreasevähk. Munasarja mutsiinoidid ja diferentseerumata kartsinoomid
CA 125	Ovulatsioon, menstruatsioon, kopsuinfektsioonid, KOK, nefrootiline sündroom, günekoloogilised haigused (endometriosis, müoom, tsüstid)	Maksahaigus, neerupuudulikkus, rasedus	Seroossed efusioonid, mis võivad olla seotud nii infektsioonide kui ka kasvajatega	Munasarja-, kopsu- ja emakavähk
Kaltsitoniin		Neerupuudulikkus, hüperkaltsieemia, hüpergastrineemia, sepsis (1)		Medullaarne kilpnäärmevähk, kopsuvähk, Zollingeri-Ellisoni sündroom
CEA	5% suitsetajatest, mitmed healoomulised protsessid	Maksapuudulikkus, neerupuudulikkus, haavandiline koliit, Crohni tõbi		Epiteliaalsed pahaloomulised kasvajakasvaja. Gastrointestinaalsed vähid, medullaarne kilpnäärmevähk, rinna- ja kopsuvähk

järgneb lk 600

Kasvajamarker	Valepositiivsuse põhjused			Näidustused
	Vähene suurenemine	Märgatav suurenemine	Oluline suurenemine	
Kromogranin A	Hüpertensioon, erinevad ägedad ja kroonilised haigused	Pneumoonia, sepsis, ägedad haigused, südamehaigused (südamepuudulikkus, kardiomüopaatia), atroofiline gastriit, krooniline gastriit, hüpofoosi adenoom, primaarne hüperparatüreoidism	Neerupuudulikkus, ravi prootonpumba inhibiitoritega, atroofiline gastriit	Neuroendokriinsed tuumorid (kartsinoid, feokromotsütoom, neuroblastoom, ganglioneuroom)
CYFRA 21-1	Erinevad ägedad ja kroonilised haigused, efusioonid (põletikulise vedeliku kuhjumine kehaõõnde)	Süsteemsed nahahaigused (villtõbi ehk pemfigus, psoriaas), maksahaigused	Maksatsirroos, neerupuudulikkus	Epiteliaalsed vähid, mesoteliom, teatud sarkoomid ja lümfoomid
HE4	Maksahaigused	Efusioonid	Neerupuudulikkus	Munasarja, endomeetriumi adenokartsinoom, kopsuvähk
5 HIA		Toitumine: kohv, alkohol, ananass, pähklid, banaanid		Kartsinoid, feokromotsütoom
NSE	Maksa- ja kopsuhaigused	Neerupuudulikkus	Ajuhemorraagia või -isheemia, hemolüüs (ka <i>in vitro</i> hemolüüs)	Väikeserakuline kopsuvähk, kartsinoid, neuroblastoom, Wilmsi tuumor
ProGRP	Kroonilised haigused	Maksahaigused	Neerupuudulikkus	Väikeserakuline kopsuvähk, kartsinoid, neuroblastoom, Wilmsi tuumor
PSA	Manipulatsioonid prostata, neerupuudulikkus	Prostata hüperplaasia	Prostatiit	Eesnäärmevähk
SCCA	10–15% maksa- ja kopsuhaigustest		Neerupuudulikkus, villtõbi, psoriaas, ekseem	Lamerakulised vähid
S-100 valk	Maksahaigus, autoimmuunhaigused		Neerupuudulikkus, nekroosiga ajukahjustus	Maligne melanoom
CA 72.4	Äge ja krooniline obstruktiivne kopsuhaigus		Ravi NSAIDide, steroidide ja omeprasooliga	Seedetraktivähid, munasarja- ja kopsuvähk
Türeoglobuliin		Rasedus (3. trimester), allaäge türeoidiit, kilpnäärme erineva etioloogiaga suurenemine		Papillaarne ja follikulaarne kilpnäärmevähk

AFP – alfafetoproteiin; βHCG – inimese koorioni gonadotropiini vaba beeta-alaühik; CA – kasvaja antigeen; MCA – ingl *metabolic control analysis*; CEA – kartsinoomi embrüonaalne antigeen; CYFRA 21-1 – immunoradiomeetriline test tsütokeratiin 19 fragmendi sedastamiseks; HE4 – inimese epididüümise valk 4; 5 HIA – 5-hüdroksüindooläädikhape, NSE – neuronispetsiifiline enolaas; ProGRP – progastriini vabastav peptiid; PSA – prostataspetsiifiline antigeen; SCCA – soomusrakulise kartsinoomi antigeen

SOOVITUSED KASVAJAMARKERI TULEMUSTE HINDAMISEKS KLIINILISES PRAKTIKAS

Kasvajamarkerite sisalduse uurimistulemuste kasutamine kliinilises praktikas on keeruline ja nõuab arstilt teadlikkust nii võimalikest tehnilistest probleemidest kui

ka kliinilist seisundit mõjutada võivatest teguritest, et hoiduda valetõlgendustest. Siin on abiks neli olulist kriteeriumi, mis aitavad arstil kasvajamarkerite tulemusi tõlgendada (2, 6):

1. **Kasvajamarkeri kvantitatiivne hindamine.** Kasvajamarkerite sisaldus võib

suureneda nii hea- kui ka halvaloomuliste protsesside korral. Mida suurem on kasvajamarkeri sisaldus seerumis, seda tõenäolisem on pahaloolumulise protsessi võimalus.

2. **Healoomulise kasvaja välistamine.** Healoomulised protsessid võivad mõjutada nii kasvajamarkerit produtseerivat kude kui ka selle katabolismi, näiteks SCCA (soomusrakulise kartsinoomi antigeen) nahahaiguste puhul ja CEA (kartsinoomi embrüonaalne antigeen) suitsetajatel bronhi limaskestast ärrituse tõttu. Lisaks tuleb meeles pidada, et enamik kasvajamarkereid kataboliseeritakse maksas ja väljutatakse neerude kaudu. Tagasihoidlik kasvajamarkerite hulga suurenemine 2–4 korda üle referentspiiri on ootuspärane muutus maksatsirroosi ja neerupuudulikkuse korral. Täpsemalt on kasvajamarkerite analüüsitulemuste valepositiivsuse põhjusi käsitletud tabelis 2.
3. **Kasvajamarkeri hindamine dünaamikas.** Ühel korral leitud kasvajamarkeri suurenemine hulk on piiratud diagnostilise tähendusega. Soovitatav on teha 2 kuni 3 järjestikust määramist, mille ajaline intervall peab ületama kasvajamarkeri poolestusaega (enamikul kasvajamarkeritel vahemikus 15–20 päeva) ehk 3–4 nädalat. Kui kasvajamarkeri hulk suureneb ajas (muutus vähemalt 25% võrreldes eelmise tulemusega), siis võib tulemus suure tõenäosusega viidata pahaloolumulisele protsessile. Pahaloolumulise tõenäosus suureneb korrelatsioonis protsendi väärtusega. Kui aga kasvajamarkeri hulk seerumis ei muutu või väheneb, tuleks otsida kasvajamarkeri suurenemisele mõnda muud põhjendust.
4. **Tehniliste probleemide arvessevõtmine.** Siin tulevad arvesse reagensid kasutatava antikeha vähene spetsiifilisus, ristreaktsioonid teiste molekulidega ja heterofiilsete antikehade olemasolu. Kui raviarsti käsutuses on samale patsiendile mitmes eri laboris tehtud kasvajamarkeri määramise tulemused, siis tasub konsulteerida laboriarstiga, kas tulemusi on võimalik võrrelda ja hinnata nende muutust või mitte.

KASVAJAMARKERITE KASUTAMINE RAVIASUTUSES

Kasvajamarkerite usaldusväärsust kliinilises praktikas suurendab raviarstide ja laboriarstide hea koostöö raviasutuses. Võimalikest meetoditega seotud probleemidest tuleb teineteist vastastikku informeerida ja ebaselgetel juhtudel patsiendi uuringud koos üle vaadata.

Analüüside tegemine samas laboris vähendab tõlgendamisvigu, mis tulenevad laborimeetodite erinevusest eri laborites (7).

Samuti võib raviasutuses kokku leppida diagnostilised algoritmid kasvajamarkerite kasutamiseks nii esimeses diagnostikas kui ka ravi jälgimisel (6). Kindlasti aitaks see kaasa kvaliteetsele meditsiiniteenusele ja vähendaks raviraha kulutamist eri laborites tehtud uuringute korduvale ületegemisele.

Olemasolevad konsensusdokumendid kasvajamarkerite kasutamise kohta

Rahvusvahelistes ravijuhendites on vereseerumi kasvajamarkerite määramise otstarbekust kajastatud erinevalt. Juhised kasvajamarkerite kasutamiseks kliinilises praktikas on koostanud suuremad tööühmad: ASCO (American Society of Clinical Oncology) (7), NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) (8) ja EGTM (European Group of Tumor Markers) (9).

Oma raviasutuse praktika väljakujundamisel saab vajaduse korral toetuda nendele soovitudele või teistele rahvusvahelistele juhistele.

KOKKUVÕTLIKUD SOOVITUSED

1. Vereseerumi kasvajamarkerite hindamisel tuleb kindlasti arvesse võtta määramise eesmärki ja patsiendi üldist kliinilist staatust, kaasa arvatud kaasvaid haigusi.
2. Kasvajamarkerite kordusmääramiste soovitatav intervall on erinevate juhiste põhjal vähemalt 3–4 nädalat, aga võib olla ka pikem.
3. Oluliseks markeri muutuseks peetakse suurenemist või vähenemist minimaalselt 25% eelmisest mõõtetulemusest.
4. Suurenemine kasvajamarkeri kontsentratsioon, mis ei muutu ajas, viitab pigem mõnele beniigsele protsessile.

HAIGUSJUHUD ENESEKONTROLLIKS

Haigusjuht nr 1

80aastase meespatsient põeb eesnäärmevähki ja saab seetõttu vastavat hormoonravi. Kaasuva haigusena on tal hüpertooniatõbi. Patsient ei suitseta. Uuringutele suunamise põhjuseks oli tal kaalukaotus (2). Kas tabelis 3 toodud uuringutulemused viitavad kasvaja võimalusele?

Tabel 3. Vereanalüüsi tulemused 1. patsiendil

Analüüs	Tulemus	Referentspiirid
ALT	14	< 45 U/l
GGT	16	< 45 U/l
CEA	147	< 5 ng/ml
CA 19-9	238	< 37 U/ml
CA 15-3	17	< 35 U/ml
PSA	1,7	< 4 ng/ml
AFP	2	< 10 ng/ml
Kreatiniin	0,97	< 1,3 mg/dl

ALT – alaniini aminotransferaas; GGT – gammaglutamüültransferaas; CEA – kartsinoomi embrüonaalne antigeen; CA – vähi antigeen (*cancer antigen*); PSA – prostata-spetsiifiline antigeen; AFP – alfafetoproteiin

Vastus. Jah, CEA ja CA 19-9 ületavad mitu korda referentspiiri ja mõlemad kasvaja markerid koos viitavad seedetraktikasvaja võimalusele.

Diagnoos. Invasiivne soole adenokartsinoom.

Haigusjuht nr 2

86aastane naispatsient, teadaolevalt kahjulikud harjumused puuduvad. Kaasuv rauavaegusaneemia. Uuringutele suunamise põhjuseks oli valu nimme- ja vasakus jalas, lonkamine. Kas tabelis 4 toodud uuringutulemused viitavad kasvaja võimalusele?

Tabel 4. Vereanalüüsi tulemused 2. patsiendil

Analüüs	Tulemus	Referentspiirid
ALT	16	< 45 U/l
GGT	16	< 45 U/l
CEA	6,9	< 5 ng/ml
Kreatiniin	0,78	< 1,3 mg/dl

ALT – alaniini aminotransferaas; GGT – gammaglutamüültransferaas; CEA – kartsinoomi embrüonaalne antigeen

Vastus. Ei, CEA sisalduse vähenemine ei pruugi viidata kasvajale. Soovitav markeri analüüsi korrata 1 kuu möödudes (3 aastat hiljem on patsiendi CEA väärtus 7,1 ng/ml).

Diagnoos. Lumbalgia.

Haigusjuht nr 3

31 aasta vanune meespatsient, anamneesis HIV-infektsioon, saab viirusevastast kolmikravi. Uuringutele suunamise põhjuseks oli valu vasakul pool seljas, palavik ja palpeeritav moodustis munandis. Kas tabelis 5 toodud uuringutulemused viitavad kasvaja võimalusele?

Tabel 5. Vereanalüüsi tulemused 3. patsiendil

Analüüs	Tulemus	Referentspiirid
ALT	22	< 45 U/l
CEA	209	< 5 ng/ml
βHCG	26 076	< 2 ng/ml
AFP	1217	< 10 ng/ml
Kreatiniin	1,5	< 1,3 mg/dl

ALT – alaniini aminotransferaas; CEA – kartsinoomi embrüonaalne antigeen; βHCG – inimese koorioni gonadotropiini vaba beeta-alaühik; AFP – alfafetoproteiin

Vastus. Jah, nii AFP kui ka HCG suurenemine viitab mitteseminoomse munandivähi võimalusele.

Diagnoos. Mitteseminoomne munandivähk.

Haigusjuht nr 4

46aastane meespatsient suitsetab ja tarvitab sageli alkoholi, anamneesis maksatsirroos. Uuringutele suunamise põhjuseks hingamisraskus, astsiit ja maksas nähtud kolle. Kas tabelis 6 toodud uuringutulemused viitavad kasvaja võimalusele?

Tabel 6. Vereanalüüsi tulemused 4. patsiendil

Analüüs	Tulemus	Referentspiirid
ALT	31	< 45 U/l
GGT	124	< 45 U/l
CEA	4,4	< 5 ng/ml
CA 19-9	40	< 37 U/ml
PSA	1,1	< 4 ng/ml
AFP	15	< 10 ng/ml
Kreatiniin	2,9	< 1,3 mg/dl

ALT – alaniini aminotransferaas; GGT – gammaglutamüültransferaas; CEA – kartsinoomi embrüonaalne antigeen; CA – vähi antigeen (*cancer antigen*); PSA – prostata-spetsiifiline antigeen; AFP – alfafetoproteiin

Vastus. Ei, kasvaja markerite leid on tagasihoidlik ning võib olla seotud ka patsiendi neeru- ja maksafunktsiooni häirega. Kindlasti tuleb teha uus kasvaja markerite uuring 1 kuu möödudes.

Diagnoos. Dekompenseeruv maksatsirroos.

SUMMARY

Use of serum tumour markers in clinical practice

Marge Kütt¹, Vahur Valvere²

Tumour markers are the molecules produced or induced by the tumour cell and they reflect the growth of the tumour cell. Tumour markers are not cancer-specific, as the majority of them are also synthesised and released by normal cells, which is how their reference ranges are established. The specificity of tumour markers is connected with their concentration and with the detected dynamics of their concentration. Various benign pathologies which affect the tissues producing tumour markers can also cause an increase in the serum levels of these tumour markers, leading to false positive results. The majority of the tumour markers lack the sensitivity and specificity needed for use in early detection of cancer. Still, tumour markers can be useful for diagnosis of tumour recurrence and for monitoring treatment. The physician should

always consider the patient's clinical status and presence of concomitant diseases when ordering and interpreting the results of tumour markers.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Duffy MJ, McGing P. 4th ed. Guidelines for the use of Tumor Markers. Scientific Committee of the Association of Clinical Biochemists in Ireland; 2010. <http://www.acbi.ie/Downloads/Guideline-tumour-markets-4th.pdf>.
2. Molina R, Filella X, Auge JM, Escuredo JM. Clinical value of tumor markers. Oncobiology Unit, Clinical Biochemistry and Molecular Genetics Laboratory, Biomedical Diagnostic Centre, Hospital Clinico de Barcelona. Roche 2011.
3. Trape J, de Olague JP, Buxo J, Lopez L. Biological variation of tumor markers and its application in the detection of disease progression in patients with non-small cell lung cancer. Clin Chem 2005;51:219–22.
4. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491–500.
5. Henry NL, Hayes DF. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. The Oncologist 2006;11:541–52.
6. Molina R, Auge JM, Escuredo JM, Filella X. Tumor markers (TM). Oncobiology Unit, Clinical Biochemistry and Molecular Genetics Laboratory, Biomedical Diagnostic Centre, Hospital Clinico de Barcelona. Roche 2014.
7. Sturgeon C. Practice Guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem 2002;48:1151–9.
8. Sturgeon CM, Diamandis EP. Use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. Laboratory medicine practice guidelines. Washington: National Academy of Clinical Biochemistry; 2009. https://www.aacc.org/-/media/practice-guidelines/tumor-markers-quality-requirements/tumormarkers_qualityrequirements09.pdf?la=en.
9. European Group on Tumor Markers. http://www.egtm.eu/professionals/general_info_tumor_markers.

¹ Laboratory, Diagnostic Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
² Oncology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Marge Kütt marge.kytt@regionaalhaigla.ee

Keywords: sensitivity and specificity of tumour markers, false positivity of tumour markers, interpretation of tumour markers

Rasedusaegne suitsetamine põhjustab laste ülekaalusust

Ennustatakse, et aastaks 2020 on maailmas 60 miljonit ülekaalulist last, ning on pakutud, et rasedusaegne suitsetamine võib olla seda soodustav tegur.

Metaanalüüsis uuriti andmebaase PubMed, Embase, Global Health ja Web of Science, et leida, kas rasedusaegse suitsetamise ja laste ülekaalususe vahel esineb seos. Kaasati kuni 1. jaanuarini 2015 avaldatud sellised levimus- ja kohortuuringud täisaegsete üksik-

raseduste kohta, kus oli jälgitud lapse elu kuni 18. eluaastani. Andmete kvaliteedi hindamiseks kasutati Newcastle'i-Ottawa skaala kohandatud versiooni ning statistilist analüüsi tehti Review Manager V.5.3-ga.

Metaanalüüs hõlmas 39 uuringut 236 687 lapse kohta Euroopast, Austraaliast, Põhja- ja Lõuna-Ameerikast ning Aasiast. Ema suitsetamist raseduse ajal esines 5,5–38,7% ning laste ülekaalususe levimus oli 6,3–32,1% ja rasvunuid oli 2,6–17%. Kohandatud suhtelised riskid näitasid seost rasedusaegse suitsetamise

ja laste ülekaalususe (suhteline risk 1,37; 95% usaldusvahemik (uv) 1,28–1,46) ning rasvumise (suhteline risk 1,55; uv 1,4–1,73) vahel.

Tulemused näitavad, et ema rasedusaegse suitsetamise ja laste ülekaalususe vahel esineb põhjuslik seos. See näitab suitsetamisvastaste kampaaniate olulisust, eriti just rasedate naiste puhul.

REFEREERITUD

Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. J Epidemiol Community Health 2016. DOI:10.1136/jech-2016-207376.

LÜHIDALT