

1. Biomarkeri karcinoma dojke

Reč "**mark**" u engleskom jeziku ima 23 značenja. Jedno od značenja ove reči na srpskom jeziku, možda najpribližnije izvornom, jeste **beleg**. Termin "**tumour markers**" (tumorski markeri, tumorski belezi) se, uglavnom, odnosi na supstance koje selektivno proizvode i oslobađaju tumorske ćelije. Cirkulišući tumorski markeri su molekuli koje sekreću tumorske ćelije i mogu se naći u cirkulaciji¹. Kod zdravih osoba ti molekuli su odsutni iz cirkulacije, ili se nalaze samo u malim količinama pošto ih odgovarajuće normalne ćelije ne proizvode. Idealan tumorski marker trebalo bi da bude unikat malignosti i ne bi se smeo naći ni na jednoj normalnoj ćeliji. Dalje, trebalo bi da bude lak za otkrivanje rutinskim procedurama i karakterističan ne samo za maligni fenotip već i za tkivo od koga tumor vodi poreklo, kao i za stepen diferencijacije ćelija, čime bi jasno obeležio tip tumora za koji je specifičan. Na žalost, idealan tumorski marker ne postoji. Ipak, tumorski markeri imaju široku primenu kako u dijagnostici tako i u terapiji malignih tumora. Markeri na površini tumorskih ćelija se mogu koristiti za vizualizaciju tumora u dijagnostičke svrhe ili kao mete za različite forme imunoterapije². Sa druge strane, solubilni tumorski markeri mogu se koristiti samo u dijagnostičke svrhe. Serijska merenja serumskog nivoa nekog tumorskog markera mogu nam ukazati na progresiju/regresiju bolesti ili nam mogu pokazati uspešnost primenjene terapije, tj. osetljivost tumora na primenjeni antitumorski agens. Značaj sekretornih tumorskih markera ogleda se i u tome što je, za razliku od prostog fizičkog merenja tumora (ultrazvučnom ili nekom drugom vizualizacionom tehnikom), njihov serumski nivo direktno proporcionalan „živoj“ tumorskoj masi. Promena serumske koncentracije tumorskog markera može poslužiti i kao prognostički faktor ili, pak, može odraziti biološko ponašanje nekog tumora³. Ipak, određivanjem serumskog nivoa tumorskih markera se, u najvećem broju slučajeva, ne možemo - i ne smemo - koristiti kao jedinom dijagnostičkom procedurom već se dobijeni rezultati moraju uporediti sa ostalim

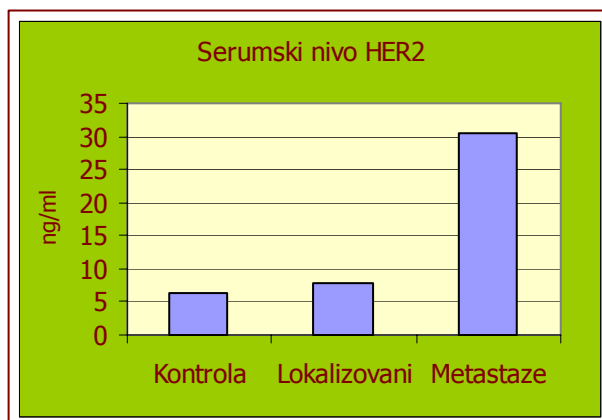
kliničkim i laboratorijskim nalazima. I pored toga neki tumorski markeri imaju dokazanu kliničku vrednost.

1.1 Serumski nivo tumorskih markera

ELISA testom, a prema uputstvima proizvođača, određivane su serumske koncentracije tumorskih markera. Analizirani su serumski nivoi solubilnog HER2 molekula, CA 125 i CA 15-3 pacijentkinja sa karcinomom dojke i zdravih ispitanica.

1.1.1 Određivanje serumskog nivoa HER2

Receptor za humani epidermalni faktor rasta $p185^{HER2}$ je transmembranski glikoprotein koga kodira **HER2 onkogen** (od engl. **H**uman **E**pidermal Growth Factor **R**eceptor). Ekstracelularni domen $p185^{HER2}$ (ECD/HER2) podleže proteolitičkom odsecanju i može se otkriti u serumu pacijenata ELISA metodom. Zapaženo je da je ovaj molekul moguće detektovati u slučaju njegove hiperekspresije u tumorima i da taj nalaz sugerše odmakli stadijum oboljenja, t.j. lošu prognozu. Međutim, serumski nivoi $p185^{HER2}$ ne korelišu uvek sa njegovom ekspresijom na tumorskim ćelijama (munohistohemijski). Zapravo, kod nekih pacijenata serumski nivo $p185^{HER2}$ je visok, dok njegova ekspresije nije primećena u tumorskom tkivu.



Grafikon 4.6. Serumski nivo HER2 molekula.

Pacijentkinje sa karcinomom dojke imaju povišen nivo serumskog HER2, pri čemu su te vrednosti najviše u grupi pacijentkinja sa udaljenim metastazama. Kruskal-Wallis: $\chi^2=6,015$, $df=2$, $p=0,049$; Man-Vitni: $p=0,046$;

Na Grafikonu 4.6. prikazani su rezultati dobijeni merenjem serumskog nivoa HER2. Bolesnice sa karcinomom dojke imaju povećane vrednosti serumskog HER2, ali ovim testom nije moguće utvrditi prisustvo lokalizovanog karcinoma dojke s obzirom na to da su vrednosti dobijene u ovoj grupi bolesnica

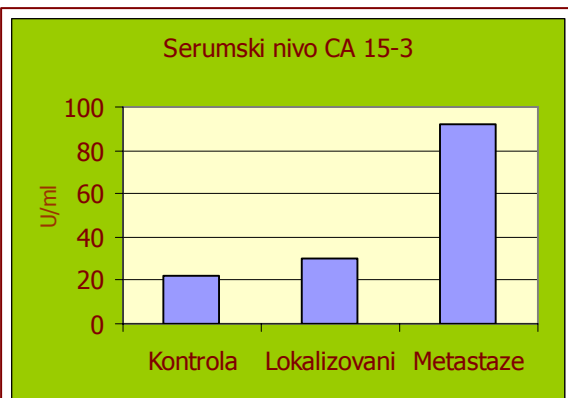
i kontrolnoj grupi, bile gotovo identične (Kontrola: 6.5 ng/ml; Lokalizovani: 7.7 ng/ml).

Povišene vrednosti serumskog HER2 utvrđene su kod 52.6% bolesnica sa udaljenim metastazama, a srednja vrednost serumskog nivoa HER2 u ovoj grupi je gotovo pet puta viša od kontrolnih vrednosti (Metastaze: 30.6 ng/ml). Budući da su podaci nehomogeni (CV=88,5%), primenjen je Kruskal-Wallis-ov test, koji je pokazao da postoji statistički značajna razlika među grupama ($\chi^2=6,015$, $df=2$, $p=0,049$), a naknadnom primenom Man-Vitnijevog testa pokazana je statistička značajnost razlike za vrednosti metastatske grupe ($p=0,046$). Već na prvi pogled jasno je da nivo HER2 u serumu ne omogućava postavljanje dijagnoze primarnog karcinoma dojke, ali zato može omogućiti relevantne podatke u monitoringu ovih pacijenata.

1.1.2 Određivanje serumskog nivoa 15-3

Porodicu **MUC-1** antigena čini veći broj membranskih glikoproteina, mucinskog tipa, prisutnih na većem broju malignih i normalnih ćelija različitih organa npr. dojke, pluća, jajnika i pankreasa. MUC-1, mucin karcinoma dojke (**CA 15-3 antigen**) sekretuju maligne ćelije, može se naći u cirkulaciji i može se koristiti kao serološki marker karcinoma dojke. Kako se ovaj tumorski marker rutinski koristi u dijagnostici i monitoringu pacijenata sa karcinomom dojke, želeli smo da u našim eksperimentalnim uslovima odredimo njegovu kliničku i praktičnu vrednost.

Rezultati istraživanja prikazani na **Grafikonu 4.7.** u velikoj meri su potvrdili naša ranija zapažanja. Naime, iako pacijentkinje sa primarnim



Grafikon 4.7. Serumski nivo CA 15-3. Pacijentkinje sa karcinomom dojke imaju povišen nivo serumskog CA 15-3, pri čemu su te vrednosti ubedljivo najviše u grupi pacijentkinja sa udaljenim metastazama. Kruskal-Wallis: $\chi^2=18,398$, $df=2$, $p=0,000$; Man-Vitni: $p<0,01$.

karcinomom dojke, u odnosu na kontrolnu grupu, imaju veću srednju vrednost serumske koncentracije CA 15-3 (Lokalizovani: 30.5 U/ml; Kontrola: 22.5 U/ml), te vrednosti su ipak ispod gornje granice (36.0 U/ml) normalnih vrednosti, koje su opšteprihvaćene, ili ih kao takve, navode proizvođači kitova za detekciju ovog tumorskog markera. Sa druge strane, vrednosti koje smo zabeležili u grupi pacijentkinja sa udaljenim metastazama su drastično više (91.8 U/ml), kako u odnosu na kontrolnu, tako i u odnosu na grupu pacijentkinja sa lokalizovanim tumorom (*Kruskal-Wallis: $\chi^2=18,398$, $df=2$ $p=0,000$; *Man-Vitni: $p<0,01$*).*

Prikazani rezultati, svakako, potvrđuju klinički značaj određivanja ovog markera i to ne samo u ovakvim studijama, već i u okviru rutinskih pretraga pri sumnji na karcinom dojke.

1.2. Literatura

1. Szucs S, Kawai M, Varga C et al. Changes in superoxide anion production and phagocytosis by circulating neutrophils during tumor progression in a rat model. J Cell Immunol 1996;170(2):202-211.
2. Takanami I, Takeuchi K, Kodaira S. Tumor associated macrophages infiltration in pulmonary adenocarcinoma: association with angiogenesis and poor prognosis. Oncology 1999;57:138-142.
3. Ross JS and Gray GS. Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. Clin Leadersh Manag Rev 2003;17:333-340.