

# Tumorski markeri u urologiji

---

**Rudec, Ines**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:772729>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Ines Rudec

TUMORSKI MARKERI U UROLOGIJI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Ines Rudec

TUMORSKI MARKERI U UROLOGIJI

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 9. Lipnja 2023. na Katedri za urologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Antun Gršković, dr.med.

2. doc.dr.sc. Juraj Ahel, dr.med

3. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 40 stranica, 1 sliku, 2 tablice, 26 literaturnih navoda.

*Hvala mom mentoru izv. prof. dr. sc. Deanu Markiću, dr. med. na svoj pruženoj pomoći, savjetima i strpljenju u izradi ovog diplomskog rada.*

*Također, hvala dvjema meni posebnim osobama koje su bile uz mene na svakom koraku čija mi je podrška i ljubav bila veliki oslonac.*

*Hvala i mojoj obitelji, posebno mojim roditeljima koji su uvijek bili tu za mene i mojim ljubimicama koje su me uveseljavale i pomogle mi kada je bilo teško.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i karakteristike tumorskih markera, značaj tumorskih markera u urologiji .....	1
1. SVRHA RADA .....	2
2. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	2
2.1. Tumori u urologiji .....	2
2.1.1. Vrste tumora u urologiji, epidemiologija i čimbenici rizika .....	3
2.1.2. Dijagnoza .....	6
2.2. Prostata specifični antigen (PSA) .....	8
2.2.1. Fiziologija i funkcija PSA .....	9
2.2.2. Uloga PSA u probiru, dijagnostici i praćenju raka prostate .....	11
2.2.2.1. Otkrivanje raka prostate .....	11
2.2.2.2. PSA u predviđanju uspjeha terapije i nakon terapije .....	13
2.2.3. Kontroverze i izazovi PSA testiranja .....	15
2.3. Drugi tumorski markeri u urološkim zloćudnim bolestima .....	18
2.3.1. Markeri koji se koriste kod raka mokraćnog mjehura .....	18
2.3.1.1. Trenutno dostupni testovi za dijagnozu karcinoma mokraćnog mjehura bazirani na tumorskim markerima .....	19
2.3.2. Markeri koji se koriste u karcinomu bubrežnih stanica .....	22
2.3.3. Markeri koji se koriste kod raka testisa .....	24
2.4. Klinička primjena i budućnost .....	27
2.4.1. Aktualne smjernice za primjenu tumorskih biljega u urologiji .....	28
2.4.1.1. Smjernice za primjenu tumorskih markera u karcinomu prostate .....	28
2.4.1.2. Smjernice za primjenu tumorskih markera u tumorima testisa .....	29
2.4.2. Budućnost i mogućnosti istraživanja .....	29
3. RASPRAVA .....	32
4. ZAKLJUČAK .....	33
5. SAŽETAK .....	34
6. SUMMARY .....	35
7. LITERATURA .....	36
8. ŽIVOTOPIS .....	40

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CYP1A1 – citokrom P450 obitelj 1 subobitelj A član 1

CYP1B1 – citokrom p450 obitelj 1 subobitelj B član 1

CT – kompjuterizirana tomografija

MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija , prema eng. *multislice computed tomography*

MR – magnetska rezonanca

IPSS – internacionalni prostata simptom test, prema eng. *International Prostate Symptom Score*

PSA – prostata specifični antigen

KLK2 – kalikrein 2

FDA – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država, prema eng. *U.S. Food and Drug Administration*

GS – Gleason score

µg/mL – mikrogram po mililitru

ng/mL – nanogram po mililitru

NCI – Nacionalni institut za rak, prema eng. *National Cancer Institute*

PLCO – prema eng. *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*

ERSPC – prema eng. *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*

TMPRSS2-ERG – prema eng. *transmembrane protease serine 2:v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog*

PCA3 – mRNA antigen karcinoma prostate 3

PHI – indeks zdravlja prostate, prema eng. *Prostate Health Indeks*

4K – prema eng. *four kalikrein*

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

mRNA – messenger RNA

NMP22 – prema eng. *nuclear matrix protein 22*

BTA – prema eng. *Bladder tumor antigen*

ELISA –prema eng. *Enzyme-linked immunosorbent assay*

BCG – prema eng. bacille Calmette-Guerin

PCR – lančana reakcija polimeraze, prema eng. *polymerase chain reaction*

TERTp – telomerase reverse transcriptase promoter

FGFR3 – receptor 3 faktora rasta fibroblasta , prema eng. *fibroblast growth factor receptor 3*

TP53 – tumorski protein p53

KRAS – prema eng. *Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

CD105 – prema eng. *cluster of differentiation 105*

HSP27 – prema eng. *heat shock protein 27*

miR – mikro RNA

CRP – C reaktivni protein

NGAL – neutrofil želatinaza-srodni lipokalin, prema eng. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

hCG – humani korionski gonadotropin

AFP – alfa-fetoprotein

LDH – laktat dehidraza

BIRC5 - prema eng. *Baculoviral IAP Repeat Containing 5*

MDM2 – prema eng. *Mouse double minute 2 homolog*

HIF – faktor kojeg inducira hipoksija , prema eng. *hypoxia induced factor*

NRF2 – prema eng. *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*



## **1. UVOD**

### **1.1. Definicija i karakteristike tumorskih markera, značaj tumorskih markera u urologiji**

Izraz tumorski marker ili biomarker odnosi se na bilo koju tvar koja je prisutna u tumoru ili je proizvode stanice tumora ili bilo koje stanice u tijelu kao odgovor na tumor. Te tvari nam daju uvid o raznim informacijama vezanim uz tumor, primjerice, koliko je on agresivan, na kakvu vrstu liječenja može reagirati ili reagira li uopće na liječenje. Koriste se i za određivanje stadija tumora, predviđanje prognoze, detekciju rezidualne bolesti ili povratka tumora nakon terapije. (1) U tumorske markere spadaju hormoni, enzimi, površinski antigeni, citoplazmatski sekretorni proteini te genomski markeri poput mutacija tumorskih gena, obrasci ekspresije tumorskih gena i negenetske promjene u tumorskoj DNK, ali nova istraživanja otkrivaju i nove vrste biomarkera. (1-2)

Tumorske markere možemo podijeliti u dvije glavne skupine: cirkulirajući tumorski markeri koji se nalaze u krvi, stolici, urinu i drugim tjelesnim tekućinama osobe koja boluje od tumora, te markeri tumorskog tkiva koji se nalaze u samom tumoru. U kliničkoj praksi postoje brojni tumorski markeri od kojih su neki specifični za samo jedan tumor, dok su drugi povezani s više različitih vrsta tumora (1).

U dijagnostici i praćenju uroloških tumora koristi se veliki broj markera. Među njima neki se koriste rutinski, dok su neki od njih još u stadiju proučavanja ili se koriste samo u posebnim slučajevima.

## **1. SVRHA RADA**

Onkološka stanja u urologiji važna su i aktualna problematika u medicini s obzirom na veliku zastupljenost, primjerice karcinoma prostate koji zahvaća oko 20% tumora ili karcinoma mokraćnog mjehura koji je najčešći tumor mokraćnog sustava ili visoki mortalitet kod karcinoma bubrežnih stanica od oko 40%. No, i drugi tumori ovog područja, svakako zahtijevaju pozornost kao i bilo koja druga onkološka bolest. Iz tog razloga važna je što ranija i točnija dijagnostika, uspješno liječenje i daljnje praćenje bolesti kako bi povećali stopu preživljenja i poboljšali kvalitetu života pacijenata uz individualan pristup. U svemu tome mogu pomoći tumorski markeri koji su danas našli svoje mjesto u kliničkoj primjeni i dobivaju sve veću pažnju uz već prisutne metode dijagnostike, liječenja i nadzora tumora.

Svrha ovog rada je prikazati danas prisutne tumorske markere koji se koriste u urologiji, navesti njihovu ulogu, prednosti i ograničenja, te spomenuti nove biomarkere u istraživanju i njihove potencijalne uloge u okviru urološke onkologije.

## **2. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

### **2.1. Tumori u urologiji**

Tumori u urologiji obuhvaćaju tumore porijeklom iz mokraćnog mjehura, prostate, bubrega, testisa i penisa. Kao i drugdje, i ovi tumori mogu biti benigni, kao i posjedovati sposobnost maligne alteracije, te mogu biti uzrokom značajnog morbiditeta i mortaliteta ukoliko se ne liječe. Zato je iznimno važna dijagnostika i rano otkrivanje tih tumora kako bi se poboljšao ishod liječenja.

### **2.1.1. Vrste tumora u urologiji, epidemiologija i čimbenici rizika**

Područje urologije obrađuje veliki broj tumora raznog porijekla od kojih se tumori mokraćnog sustava pojavljuju u muškaraca i u žena, dok su drugi specifični za muške spolne organe.

Među tumorima mokraćnog sustava nalaze se tumori bubrega, bubrežne nakapnice i mokraćovoda, te tumori mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi. Oni zajedno čine 3-7% svih solidnih malignih tumora. Adenokarcinomi su tumori bubrežnog parenhima, te ujedno i najčešći tumori bubrega čineći oko 80-85% malignih tumora bubrega. U njih se ubrajaju karcinom svijetlih stanica, kromofobni, papilarni, karcinom sabirnih tubula, medularni karcinom i karcinom s Xp11 translokacijom. Najčešće se javljaju u dobi od 50 – 70 godina i gotovo dva puta češće u muškaraca u odnosu na žene. U 2 do 3% bolesnika nađe se familijarni oblik tumora, no većina karcinoma bubrežnih stanica je sporadičnog tipa. Radi se o karcinomima visokog mortaliteta (otprilike 40%). Gotovo trećina bolesnika imaju metastaze tijekom postavljanja dijagnoze, a petogodišnje preživljenje tih bolesnika je 12%, dok je desetogodišnje preživljenje 0 do 7%. Najvišu incidenciju karcinoma bubrega bilježe razvijene zemlje svijeta, tj. SAD, Kanada, Europa, Australija i Novi Zeland. U Europi najveću incidenciju pojave ovog tipa tumora ima Bjelorusija. (3,4) U novijim istraživanjima bilježi se povećanje incidencije što se djelomično pripisuje slikovnim dijagnostičkim metodama koje su povećale rano otkrivanje asimptomatskih, lokaliziranih tumora. Ipak, uz porast broja lokaliziranih tumora uočava se i porast mortaliteta. U Republici Hrvatskoj prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo broj novooboljelih iznosi 14 na 100000 stanovnika (4).

Postoje brojni čimbenici rizika koji su povezani s nastankom karcinoma bubrega od kojih su najvažniji pušenje, hipertenzija i debljina. U ostale čimbenike rizika ubrajamo povećanu

konzumaciju proteina i masti uz premali unos voća i povrća, konzumaciju kave i alkohola, korištenje određenih lijekova poput analgetika, diuretika i estrogena, profesionalnu izloženost azbestu i organskim otapalima, ionizirajuće zračenje, kronične infekcije mokraćnih puteva, genetske čimbenike kao što su Von Hippel-Lindau sindrom ili polimorfizam gena za CYP1A1 i CYP1B1, te hemodijaliza. U tumore bubrega svrstavamo i tumore porijekla ostalog bubrežnog tkiva osim žljezdanog - sarkomi poput leiomiosarkoma, osteogenih sarkoma, liposarkoma, fibrosarkoma, rabdomiosarkoma i malignih fibroznih histiocitoma. Važno je spomenuti i Wilmsov tumor – tumor nezrelog bubrežnog parenhima, najčešće prisutan u djece mlađe od 15 godina, tumore urotela, te tumore kao manifestacije sistemskih bolesti kao što su limfosarkom, retikulosarkom, leukemije, mijelomi i sekundarni tumori bubrega, no njihova je incidencija znatno niža u odnosu na adenokarcinome.

Tumori bubrežne nakapnice i mokraćovoda najčešće su porijekla prijelaznog epitela i čine 5-10% tumora urotela i češći su u muškaraca u odnosu na žene za otprilike tri puta. Ipak, u toj skupini mogu se naći i planocelularni karcinom i adenokarcinom pijelona. Čimbenici rizika za nastanak tumora uretera, tj. primarno karcinoma prijelaznog epitela, uključuju pušenje, rad u kemijskoj, petrokemijskoj industriji, industriji plastičnih masa, prekomjernu uporabu analgetika, kronične infekcije, balkansku nefropatiju, uzimanje ciklofosfamida i nasljedne čimbenike ili genetska oboljenja poput sindroma Lynch tip II (4).

Tumori mokraćnog mjehura čine oko 2% incidencije svih malignih tumora, ali su ujedno najčešći tumori mokraćnog trakta. Pojavljuju se najčešće u dobi od 50 do 70 godina i tri do četiri puta se češće pronalaze u muškaraca, te su dvostruko učestaliji u bijele nego u crne rase. Incidencija je veća u zemljama zapadne Europe i SAD-a u odnosu na zemlje Dalekog istoka. Pretežito su to tumori prijelaznog epitela, papilarnog rasta. Oni mogu nastati *de novo* ili iz postojećih lezija mokraćnog mjehura poput atipične hiperplazije, leukoplakije, skvamozne metaplazije ili epitelne hiperplazije. Vrlo mali udio tumora mokraćnog mjehura

čine adenokarcinomi i karcinom urahusa (tumor je oštro ograničen od sluznice i smješten ispod normalnog epitela, unutar stjenke mjehura). Čimbenici rizika za nastanak ovih tumora uključuju kemijske karcinogene, pušenje, profesionalnu izloženost aromatskim aminima, bojama, ljepilima i genetska predispozicija (4).

Za razliku od prije navedenih tumora, karcinomi prostate, odnosno, predstojne žlijezde najčešći su maligni tumori u muškaraca čineći oko 20% zloćudnih tumora u toj skupini, te se nalaze na drugom mjestu po učestalosti uzroka smrti, odmah nakon karcinoma pluća. Najčešće obolijevaju stariji od 70 godina, no incidencija mu raste i u sve mlađim populacijama. Najčešće se dijagnosticira u zemljama zapadne Europe, Australiji i SAD-u radi većeg udjela starije populacije i bolje dostupnosti dijagnostičkih metoda. Veliku smrtnost ovih tumora, pogotovo u mlađoj životnoj dobi, pripisuje se njihovoj agresivnošću i nastanku koštanih metastaza. Najučestaliji je, svakako, adenokarcinom, no postoje i drugi tumori epitelnog porijekla poput karcinoma prijelaznog epitela, pločasti rak i nediferencirani karcinom, te neepitelni kao što su raiomiosarkom, leiomiosarkom, fibrosarkom i maligni fibrozni histiocitom. Adenokarcinom prostate se klasificira s obzirom na diferenciranost tumorskih stanica prema Gleasonu na pet različitih histoloških stupnjeva tumora. Postoji i klasifikacija prema Mostofiju koja se bazira na diferenciranosti tumora, tj. razlikujemo dobro, srednje i slabo diferencirane tumore (4).

Naposljetku, u tumore u urologiji pripadaju i tumori testisa koji su značajni jer se najčešće javljaju u mlađoj populaciji u dobi od 15 do 35 godina života. Ti tumori čine oko 1% malignih bolesti u muškaraca i imaju vrlo dobru prognozu ukoliko se rano otkriju i liječe. Bilježi se porast učestalosti karcinoma testisa u zadnjih 30 godina u zemljama Europe i Sjeverne Amerike. Čimbenici rizika za nastanak ove vrste tumora su brojni, a mogu se istaknuti sljedeći: kriporhizam-koji je ujedno i najvažniji, Klinefelterov sindrom, obiteljska anamneza karcinoma testisa u srodnika prvog reda, odnosno u očeva ili braće, te postojanje

kontralateralnog tumora. Tu se trebaju ubrojati i genetske promjene kao što je specifični marker izokromosom kratkog kraka kromosoma 12 – i12p koji je povezan sa karcinomima zametnih stanica i alteracija lokusa p53. Najveći udio tih tumora je porijekla zametnog epitela, a u njih se svrstavaju seminom, maligna intratubularna neoplazija, embrionalni karcinom, zreli i nezreli teratom, koriokarcinom, tumor zametnog epitela s malignom transformacijom, miješani maligni tumor i yolk sac tumor. Među tumore testisa ubrajaju se i tumori stromalnih stanica (Leydigovih, Sertolijevih i granuloza stanica, te miješani tumori), gonadoblastom, limfomi, epidermoidne ciste, tumori vezivnog tkiva (fibromi, hemangiomi, leiomiomi) i sekundarni tumori (4).

### **2.1.2. Dijagnoza**

Dijagnoza tumora u urologiji u pravilu uključuje uzimanje anamneze i fizikalni pregled u kojemu je cilj tražiti uvećanje ili abnormalnosti genitalija i okolnih područja, pregled prostate digitorektalno kako bi palpirali moguće povećanje ili nepravilnosti oblika i kontistencije same žlijezde, pregled abdomena, te palpacija ingvinalnih i drugih limfnih čvorova. Ukoliko se tijekom pregleda i/ili anamneze uoče znakovi i simptomi koji ukazuju na moguće postojanje tumora potrebno je proširiti dijagnostiku na ciljane metode koje mogu uključivati slikovne metode poput ultrazvuka, CT-a, MRI-a, PET-CT-a, zatim biopsiju suspektnog tkiva, cistoskopiju kod sumnje na tumore mokraćnog mjehura te određivanje tumorskih markera.

Kod tumora bubrega klinički možemo prepoznati klasični trijas simptoma koji se sastoji od boli u lumbalnoj regiji, makrohematurije i prisustva palpabilne mase u abdomenu. Za daljnju dijagnostiku i potvrdu sumnje na postojanje tumora koristimo se, najčešće, slikovnim metodama. U današnje vrijeme uglavnom se koriste ultrazvuk, CT i MR. Ultrazvuk omogućuje otkrivanje tumora bubrega u ranijim stadijima, kada su oni još asimptomatski, ali

isto tako omogućuje vizualizaciju struktura u okolini novotvorine što olakšava određivanje stadija tumora. Ultrazvuk se koristi i pri uzimanju aspirata tankom iglom i perkutanih bioptata. Ograničenje ove metode leži u nemogućnosti detekcije tumora manjih od 1,5 cm, dok je detekcija onih tumora manjih od 3cm ispod 80%. Veću preciznost u dijagnostici tumora bubrega ima CT koji je danas zlatni standard i metoda izbora u procjeni stadija bolesti, no ima nedostatke u vidu izlaganja ionizirajućem zračenju i mogućih alergijskih reakcija na kontrastna sredstva. MR je metoda koja je još naprednija od prijašnjih jer ne donosi dodatno ionizirajuće zračenje, a ima istu ili veću moć vizualizacije u odnosu na CT, no i dalje nije zlatni standard u dijagnostici tumora bubrega radi česte nedostupnosti. U dijagnostici tumora bubrega tumorski markeri imaju minimalnu vrijednost (4).

Tumori uretera najčešće se dijagnosticiraju na temelju slikovnih metoda kao što su intravenska urografija, anterogradna i retrogradna urografija i CT-urografija, a kako bi se postavila konačna dijagnoza potrebno je učiniti i ureterorenoskopiju ili cistoskopiju uz uzimanje citološkog nalaza urina kao i uzorka biopsijom (4).

Kod sumnje na tumor mokraćnog mjehura za potvrdu dijagnoze radi se ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura, intravenska urografija, laboratorijski pregled urina uz citološku analizu i transuretralna resekcija suspektne promjene koja se dalje šalje na patohistološku analizu. Dodatno se može koristiti NMP22 – protein (prema engl. *nuclear matrix protein 22*) koji se može pronaći u urinu kod prisutnog tumora mokraćnog mjehura (4).

Pacijentima kod kojih postoji sumnja na prisustvo neoplazija prostate (najčešće benigna hiperplazija prostate) potrebno je uz anamnezu odrediti i IPSS, zatim napraviti digitorektalni pregled, suprapubični ultrazvuk prostate i odrediti volumen prostate. U dijagnostici ovih tumora veliku ulogu igra tumorski marker PSA čija se koncentracija mjeri u serumu kako bi isključili ili potvrdili postojanje karcinoma prostate (4).

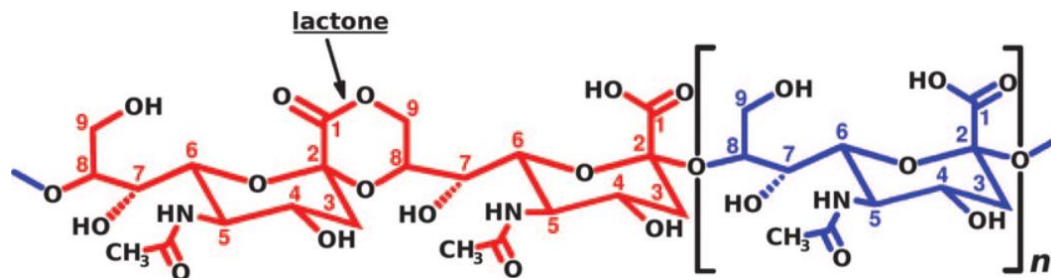
Tumori testisa, također, svakako, podrazumijevaju korištenje serumskih tumorskih markera za postavljanje dijagnoze i stupnjevanje. Biljezi koji se koriste za ove tumore su alfa fetoprotein, beta humani korionski gonadotropin i laktat dehidrogenaza. Određivanju tumorskih markera prethodi fizikalni pregled testisa uz pregled limfnih čvorova, prisustvo ginekomastije ili abdominalnih tvorbi, te potvrda prisutnosti tvorbe u skrotumu pomoću ultrazvuka. On se može koristiti i kod povišenih AFP i hCG bez prisustva palpabilne tvorbe u skrotumu. Za otkrivanje udaljenih metastaza koriste se CT ili MR toraksa, abdomena i zdjelice (4).

Iako su tradicionalne metode dijagnostike vrlo zastupljene zbog svoje učinkovitosti i specifičnosti, uz njih se i dalje vežu negativne značajke poput visoke cijene, ponekad subjektivnosti procjene nalaza i ponajviše mogućih negativnih posljedica za pacijente. Iz tog razloga danas se sve više istražuju nove metode koje uključuju korištenje tumorskih markera koji bi trebali potpomoći u postavljanju ranijih dijagnoza, te pravovremenom liječenju i nadzoru pacijenta i bolesti (4).

## **2.2. Prostata specifični antigen (PSA)**

PSA, odnosno prostata specifični antigen je najčešće i najviše korišten tumorski marker u dijagnostici karcinoma prostate, ali i u cjelokupnoj medicini danas (5). Radi se o glikoproteinskom enzimu koji pripada u kalikrein–srodne peptidaze koji djeluje kao serinska proteaza i arginin-esteraza (4), a proizvode ga stanice prostate, te se njegova proizvodnja može povećati u prisutnosti benignih ili malignih tumora prostate (slika 1). Klinička primjena PSA seže od 1987. godine kada je potvrđena korelacija ovog tumorskog markera s progresijom karcinoma prostate. Međutim, uz primjenu PSA u dijagnostici vežu se i pojedine kontroverze i nedoumice vezane uz odgovarajuću primjenu PSA testiranja (6).





Slika 1. Kemijska struktura PSA (7)

### 2.2.1. Fiziologija i funkcija PSA

Prostata specifični antigen aktivno proizvode epitelne stanice svih tkiva prostate – benignih ili malignih. Njegova koncentracija u seminalnoj plazmi kreće se od 500 do 5000  $\mu\text{g/mL}$ , a u krvnom serumu koncentracija mu normalno iznosi 1-4  $\text{ng/mL}$ . U krvnom serumu on se nalazi u dvije forme – slobodni, odnosno, nevezani i vezani PSA. Slobodni PSA smatra se biološki inaktivnim i imunorekativnim. On čini manji udio. Većina serumskog PSA nalazi se vezana u kompleksu s dva inhibitora serin proteaze, a to su  $\alpha 1$ -antikimotripsin s kojim je PSA, također imunoreaktivan i enzimatski inaktivan, te  $\alpha 2$ -makroglobulin koji nije imunoreaktivan (6). Zajednički slobodni i vezani PSA čine ukupni izmjereni prostata specifični antigen (4). Važno je napomenuti da postoje i druga ekstraprostatična mjesta proizvodnje, što upućuje da PSA nije toliko specifičan za prostatu kako bi se isprva smatralo. Ovaj enzim može se naći i u sekretu periuretralnih žlijezda muškaraca i žena, te je radi toga detektabilan u urinu kao i u ejakulatu (6). Također, PSA se nalazi u majčinom mlijeku, amnionskoj tekućini, te tkivu uretralnih žlijezda, endometrija, normalnog žljezdanog tkiva dojki i slinovnicama u izrazito niskim koncentracijama (tablica 1). PSA može biti povišen i u žena koje boluju od karcinoma maternice, dojke, te u nekih pacijenata sa karcinomom bubrega (8).

Tablica 1. Koncentracije PSA u tjelesnim tekućinama (9)

Tjelesna tekućina	Koncentracija PSA ( $\mu\text{g/mL}$ )
Sjemena tekućina	500 – 5000
Majčino mlijeko	0,03 – 2100
Amnionska tekućina (od 13. tjedna gestacije do poroda)	$\approx 1$
Slina	0

Ipak, s obzirom da je najveća koncentracija PSA prisutna u prostatičnom tkivu, glavna uloga PSA je spriječavanje likvefakcije ejakulata što posljedično uzrokuje povećanu pokretljivost spermija. Mehanizam rada leži u proteolitičkom otapanju koaguluma – gela koji veže spermije. Kako bi se regulirala aktivnost PSA u prostati se on nalazi u inaktivnoj pro-formi koju po potrebi aktivira još jedna kalikrein-srodna peptidaza – KLK2 odnosno kalikrein 2 (10,11). Još jedan mehanizam održavanja PSA inaktivnim unutar prostate je i visoka koncentracija cinkovih iona u prostatičnom tkivu koja ima inhibitorni efekt na obje peptidaze. Prilikom izlaganja ejakulata niskom pH od 6-7, koji je normalan unutar vagine zbog prisutnosti mliječne kiseline, dolazi do smanjenja inhibitornog djelovanja cinkovih iona i aktivacije PSA što dovodi do razgradnje koaguluma (10). Žljezdani kanali unutar prostate sprečavaju prolazak visokih koncentracija PSA u sistemsku cirkulaciju, no unutar raznih patoloških stanja kao što su, primjerice, prostatitis ili karcinom prostate, taj je odljev PSA u sistemsku cirkulaciju puno veći.

Trenutno postoje imunološki testovi koji mogu u krvnoj plazmi otkriti slobodni PSA i kompleks PSA s  $\alpha 1$ -antikimotripsinom (6).

## **2.2.2. Uloga PSA u probiru, dijagnostici i praćenju raka prostate**

Vrlo brzo nakon otkrića korelacije količine serumskog PSA i stadija karcinoma prostate krajem 80-ih, uporaba ovog markera bila je odobrena od strane američke „Food and Drug Administration“ (FDA) za praćenje pacijenata sa već otkrivenim karcinomom, dok je 1994. omogućeno korištenje PSA u otkrivanju prisutnosti karcinoma prostate u muškaraca starijih od 50 godina (6).

Razlog zašto se PSA primjenjuje kao tumorski marker za karcinom prostate leži u promjenama samih tumorskih stanica toga karcinoma. Naime, stanice karcinoma prostate dovode do promijenjene morfologije žljezdanih duktusa, a kao posljedica dolazi do povećanja izlaska PSA u sistemske cirkulaciju i to u puno većoj količine nego što je to prisutno u normalnom tkivu prostate (6).

### **2.2.2.1. Otkrivanje raka prostate**

Koncentracija PSA u serumu danas se rutinski koristi pri obradi pacijenata koji boluju od benigne hiperplazije prostate kako bi se isključilo postojanje karcinoma prostate. Vrijednost koncentracije PSA od 0,30 ng/mL u serumu odgovara jednom gramu žljezdanog tkiva prostate (4). PSA iznad 4,0 ng/mL se uzima kao vrijednost koja je suspektna na postojanje karcinoma prostate, te bi bilo potrebno razmotriti potvrđivanje povišene vrijednosti još jednim testom, a ukoliko je indicirano, može se napraviti i biopsija. Međutim, razna istraživanja pokazuju da se karcinomi prostate mogu naći i u osoba u kojih su koncentracije serumskog PSA ispod praga od 4,0 ng/mL, te postoji šansa da se neke od osoba s već razvijenom malignom bolesti ne detektira. Zato je osjetljivost ove metode detekcije tumora oko 67-80%. Važno je znati da koncentracije PSA ovise i o dobi osobe – kako osoba stari

povećava se serumski PSA. To se događa zbog iznimno česte prisutnosti povećanja prostate sa dobi, ali i zbog povećane propusnosti epitela duktusa prostate. Iz tog razloga manje povišenje PSA u mlađih muškaraca (50-59 godina) pobuđuje veću sumnju na prisutnost maligne bolesti nego isti porast u starijoj životnoj dobi (iznad 70 godina) (tablica 2). Korištenje dobno specifičnog PSA povećava otkrivanje karcinoma prostate u mlađih muškaraca za 15%, no, isto tako, povećava količinu učinjenih biopsija za 45%. Iz tog razloga preporuča se provođenje probira putem PSA jednom unutar 8 godina u slučaju da je prvotna vrijednost PSA manja od 1 ng/mL. Valjalo bi, također, dobivenu vrijednost PSA usporediti sa medijanom vrijednosti PSA specifičnim za dob pacijenta, te ukoliko je ona veća nego medijan odlučiti se za testiranje vrijednosti PSA jednom godišnje.

Tablica 2: Vrijednosti serumskog PSA u odnosu na dob (12)

Dob (godine)	Serumski PSA (ng/mL)
<40	Koristiti kliničko prosuđivanje
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5
>80	Koristiti kliničko prosuđivanje

Sumnju na prisutnost karcinoma prostate može pobuditi i brzina povišenja razine PSA. Serumski se PSA značajno povećava u prisutnosti maligne promjene u usporedbi sa benignom hiperplazijom prostate. Međutim, ova metoda „screeninga“ nije toliko praktična zbog toga što se višestruke vrijednosti PSA moraju uzeti prilikom razdoblja od nekoliko godina kako bi bila učinkovita.

Analiza vrijednosti slobodnog PSA s ukupnim PSA – f/t PSA („free-to-total PSA“) u serumu može povećati specifičnost dijagnostike za 15 do 20% i preporuča se koristiti kod osoba sa PSA vrijednostima od 4 do 10 ng/mL. Dokazano je da su povećane vrijednosti slobodnog PSA povezane s benignim tkivom prostate i smanjenom vjerojatnošću za postojanje karcinoma (6). S druge strane, meta-analiza iz 2018. pokazuje da ova metoda ima nisku osjetljivost i specifičnost u dijagnozi karcinoma prostate, te se ona ne bi trebala koristiti kao zasebna metoda, već samo kao pomoć pri dijagnozi uz konvencionalne testove kao što su biopsija i sama klinička manifestacija bolesti (13).

Danas je klinička uporaba PSA kao testa probira odgovorna za smanjenje u mortalitetu uzrokovanom karcinomom prostate za oko 20% jer omogućava rano otkrivanje bolesti kada ju je moguće liječiti. Provodi se oportunistički probir koji se nudi muškarcima od 40 godina na dalje koji su informirani o postupku. Ukoliko je razina serumskog PSA ispod 1 ng/mL, danji probir dovoljno je napraviti nakon 8 godina. Muškarci stariji od 75 godina ne bi trebali biti podvrgnuti probiru jer rano otkrivanje tumora u njih nema kliničkog značaja (6).

#### **2.2.2.2. PSA u predviđanju uspjeha terapije i nakon terapije**

Razina PSA u serumu prije tretmana smatra se prediktorom odgovora na radioterapiju ili radikalnu prostatektomiju. Zato se ovaj tumorski marker koristi uz Gleason score i klinički stadij bolesti kako bi se pacijente raspodijelilo u tri rizične skupine ovisno o mogućnosti pojave relapsa nakon terapije tijekom 5 godina. Prva grupa je niske vjerojatnosti za relaps bolesti. Radi se o grupi pacijenata čija je razina PSA manja od 10 ng/mL, GS manji ili jednak 6 i klinički stadij T1c-T2a. Mogućnost relapsa u toj grupi iznosi manje od 25%. Skupina srednjeg rizika ima PSA 10,1 do 20 ng/mL ili GS 7 ili klinički stadij T2b, te je mogućnost relapsa 25-50%, dok skupina visokog rizika ima PSA veći od 20 ng/mL ili GS od 8-10 ili klinički stadij T2c, a rizik za pojavu relapsa unutar 5 godina iznosi više od 50%. Pouzdanost

PSA kao preoperativnog prediktora za karcinom prostate nakon radikalne prostatektomije iznosi 67-80%, i dok je ta metoda predikcije dobra, i dalje nedostaju dodatne varijable koje bi poboljšale pouzdanost ove metode.

Praćenje PSA u pacijenata nakon provedene terapije je korisno i često se provodi. Primjerice, nakon radikalne prostatektomije očekuje se brzi pad koncentracije prostata specifičnog antigena, te nakon 6-8 tjedana njegove razine postaju nemjerljive (manje od 0,1 ng/mL). Ukoliko se to ne dogodi, velika je šansa da postoji metastaza ili je lokalna bolest i dalje prisutna. U narednih 10 godina oko 35% pacijenata će u nalazu imati ponovno povišenje PSA što je znak progresije bolesti nakon prostatektomije, često zbog metastaza. Ukoliko koncentracija serumskog PSA opet dosegne vrijednost od 0,2 ng/mL, u te osobe bi trebalo učiniti lokalnu radioterapiju ako se sumnja na lokalni recidiv bolesti ili, ukoliko se sumnja na prisutnost metastaza, trebalo bi uvesti hormonalnu terapiju. Ponekad je teško razlučiti radi li se o lokalnom ili udaljenom recidivu bolesti, no u tome mogu pomoći neki od parametara. Ako PSA ima porast u koncentraciji unutar prve 2 godine nakon radikalne prostatektomije ili ako se primjećuje dvostruki porast u njegovoj vrijednosti u vrlo kratkom vremenu možemo posumnjati na prisutstvo metastaza. S druge strane, ako PSA poveća svoju vrijednost na dvostruku razinu unutar duljeg vremena, sumnjamo na lokalnu bolest. Kada se prati bolesnik nakon radioterapije tada se očekuje sporiji pad PSA, tj. najniže vrijednosti se očekuju tek za 18 mjeseci, ali nikad ne padaju do nemjerljivih vrijednosti. Ako je prisutna PSA koncentracija manja od 0,5 ng/mL, ona može upućivati na povoljan ishod terapije. Ukoliko se PSA povisi na vrijednost iznad 2 ng/mL nakon radioterapije, to nam sugerira da je terapija bila neuspješna, međutim, istraživanja pokazuju da takav porast ne predstavlja ugrožavajući faktor za životni vijek i kvalitetu života pacijenata. Prostata specifični antigen se koristi i kod predviđanja ishoda kemoterapije karcinoma

prostate, no u pogledu te primjene postoje određene kontroverze u pitanju relevantnosti PSA kod korištenja nehormonalne necitotoksične terapije (6).

U zadnje vrijeme primjenjuju se i novije metode mjerenja PSA kako bi se odredile vrijednosti ispod limita od 0,01 ng/mL. Tako mjeren PSA naziva se ultrasenzitivnim ili PSA treće generacije jer su puno precizniji od prijašnjih. On je samostalan pokazatelj mogućnosti povratka bolesti nakon prostatektomije (6). Zbog toga je odličan za identifikaciju pacijenata koji imaju visok rizik za povratak tumora nakon operacije, te omogućuje ranu prevenciju relapsa, te smanjuje pretjerano liječenje (14). Nažalost, iako je ultrasenzitivni PSA toliko učinkovit, većina smjernica i dalje ne preporuča njegovu primjenu, često iz razloga što nije uvijek pouzdan, te insignifikantne oscilacije u njegovoj razini mogu izazvati nepotrebnu anksioznost u pacijenata (6).

### **2.2.3. Kontroverze i izazovi PSA testiranja**

Karcinom prostate je, kao što je i ranije navedeno, važan problem u zdravstvu zbog velikog broja oboljelih ali i preminulih. Stoga je važno rano otkrivanje bolesti i rana intervencija. Danas je to omogućeno korištenjem PSA testa kao oportunističkog testa probira koji je doveo do značajnog porasta broja rano otkrivenih tumora i smanjenja učestalosti raka prostate. Međutim, mnogo istraživanja tvrde kako još ne postoje jasni dokazi da rano otkrivanje malignih promjena prostate pomoću PSA ima više koristi u odnosu na moguću štetu. S druge strane, nema definitivnih dokaza ni da rano otkrivanje karcinoma stvarno nanosi više štete nego koristi (15). Negativne strane samog PSA testiranja uključuju moguće lažno-pozitivne rezultate koji mogu lako dovesti do pojave anksioznosti u pacijenata i samim time narušiti njihovo zdravlje, ali mogu dovesti i do prekomjerne dijagnostike koja uključuje biopsiju koja sa sobom vuče i moguće nuspojave kao što su bol, krvarenje i infekcije (16). Randomizirano

istraživanje koje je proveo NCI (National Cancer Institute) pod nazivom Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial pronašlo je da su muškarci koji su bili podvrgnuti godišnjem probiru za karcinom prostate imali veću incidenciju pojave tog karcinoma u odnosu na kontrolnu grupu, ali je mortalitet u obje grupe bio približno isti. Istraživanje pokazuje da je mnogo pacijenata bilo liječeno zbog karcinoma prostate koji u drugim uvjetima ne bi bio otkriven tijekom njihovog života bez korištenja testova probira, a samim time, ti su pacijenti bili izloženi nepotrebnim potencijalnim štetnim posljedicama terapije (16).

U Europi je provedeno i drugo randomizirano istraživanje pod nazivom European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), koje je imalo zadatak usporediti incidenciju smrtnog ishoda zbog karcinoma prostate u muškaraca na kojima je proveden probir pomoću PSA i onima koji nisu bili testirani. Kao i u PLCO istraživanju, liječena skupina je imala veću incidenciju karcinoma, no imali su i nižu stopu smrtnosti od raka prostate. Ipak, u oba istraživanja ovakvog modela nije bilo moguće procijeniti ravnotežu koristi i štete probira putem PSA. Treće istraživanje na ovu temu provelo je Ujedinjeno Kraljevstvo pod nazivom Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer. Cilj istraživanja bio je usporediti smrtnost od raka prostate među muškarcima koji su imali ponuđen jedan PSA test probira u sklopu svoje ambulante primarne zdravstvene zaštite i onima kojima je pružena uobičajena skrb u kojoj probir nije bio ponuđen. Nakon 10 godina otkriveno je da je više niskorizičnih karcinoma prostate pronađeno u skupini s jednim PSA testom nego u skupini bez probira, iako je samo oko jedna trećina muškaraca probirne skupine napravila PSA test. Ipak, nije bilo razlike u smrtnosti. Završno, provedena je i meta-analiza svih randomiziranih kontroliranih ispitivanja s ovom temom koja je pokazala kako u razdoblju od 10 godina PSA probir nešto smanjuje smrtnost od raka prostate ali ne utječe na ukupni mortalitet (16).



Na temelju ovoga, možemo zaključiti da je važno poboljšati PSA testiranje kako bi lakše mogli raspoznati maligne od benignih promjena, kao i nisko i visokorizične pacijente. Iz tog razloga istražuju se novi potencijalni tumorski markeri, no nažalost, još nije dokazano da oni dovode do smanjenja mortaliteta uzrokovanog karcinomom prostate. Omjer serumske koncentracije PSA i volumena same prostate naziva se gustoća PSA i može poslužiti kao tumorski marker. Neka od istraživanja pokazuju da bi taj marker mogao biti precizniji u otkrivanju karcinoma prostate u odnosu na standardni PSA test. Neki od prekursora PSA, koji se još kolektivno nazivaju pro-PSA povezani su uz prisutnost benigne hiperplazije prostate kao i karcinoma. Razine tih prekursora koriste se u tzv. Prostate Health Index uz razine slobodnog i ukupnog PSA. Zajedno kombinirane u formuli, te vrijednosti daju „PHI score“ koji se može koristiti u pacijenata sa PSA koncentracijom između 4-10 ng/mL kako bi moglo procijeniti je li potrebno učiniti biopsiju. Na taj način može se smanjiti količina bespotrebno rađenih biopsija i njihovih mogućih negativnih efekata na zdravlje pacijenata. PSA se može u krvi naći u različitim strukturnim oblicima koji se nazivaju izoforme, a njih je moguće mjeriti pomoću IsoPSA. On određuje spektar raznih izoformi PSA, a ne koncentraciju antigena, što može pomoći u prepoznavanju pacijenata koji imaju karcinom visokog gradusa, te trebaju učiniti biopsiju. Među novim metodama ističe se i 4Kscore test. Provodi se u pacijenata koji imaju abnormalni rezultat testa probira, a naziv mu dolazi iz toga što uzima 4 kalikreinska tumorska markera vezana za prostatu: ukupni PSA, slobodni PSA, intaktni PSA i humani kalikrein 2. Uz to koristi i pacijentovu dob, digitorektalni nalaz i nalaze prijašnjih biopsija sve kako bi se kalkulirao rizik za postojanje agresivnog tipa karcinoma prostate. Naposljetku, biljezi kao što su TMPRSS2-ERG gen i mRNA antigena karcinoma prostate 3, tj. PCA3 koji se mjere u uzorku urina mogu pomoći u dijagnozi karcinoma uz PSA test i time smanjiti broj nepotrebnih biopsija (16).

Zaključno, nove metode i tumorski markeri svakako će olakšati dijagnostiku i probir, kao i smanjiti provođenje nepotrebnih dijagnostičkih metoda, no, za sada, dok ne postoje čvrsti dokazi potpune koristi ovih metoda, trebalo bi proces probira provoditi individualno, s obzirom na želje informiranog pacijenta.

### **2.3. Drugi tumorski markeri u urološkim zloćudnim bolestima**

Tumorski markeri imaju značajnu ulogu u dijagnozi, prognozi i liječenju uroloških tumora. Dok je prostata specifični antigen zasigurno najpoznatiji i široko korišten tumorski biljeg, postoje i drugi tumorski markeri koji se koriste u urologiji za različite vrste tumora. Ti markeri, kao i prethodni, pomažu u ranom otkrivanju bolesti, planiranju liječenja, praćenju odgovora na terapiju i praćenju recidiva bolesti. U kombinaciji s drugim dijagnostičkim metodama, ovi tumorski markeri pružaju vrijedne informacije za provođenje i usmjeravanje kliničkog prosuđivanja i poboljšavaju ishode pacijenata u urološkoj onkologiji.

#### **2.3.1. Marker koji se koriste u dijagnostici karcinoma mokraćnog mjehura**

Zlatni standard u dijagnostici i praćenju raka mokraćnog mjehura danas je cistoskopija- invazivna metoda koja sa sobom donosi i niz mogućih neželjenih negativnih posljedica: bol, neugodu, mogućnost hematurije, infekcije, uretroragije, anksioznost i smanjenu kvalitetu života. Također, cistoskopija je ograničena znanjem samog operatera, a ujedno se često korištenjem cistoskopije bijelim svjetlom mogu previdjeti male papilarne lezije i čak do 30% nepapilarnih tumorskih promjena. Nažalost, često korištene citološke metode, iako imaju visoku osjetljivost za tumore visokog gradusa, mogu dati lažno pozitivne rezultate. Iz tih razloga danas se sve više pokušava istražiti i koristiti nove molekularne metode i urinske markere kao dopunu ili zamjenu u dijagnostici tumora mokraćnog mjehura (17).

Danas postoji određeni broj novih tumorskih markera koji su dostupni za dijagnostiku i praćenje karcinoma mokraćnog mjehura. Ti biljezi koriste različite testove za otkrivanje proteinskih antigena, nukleinskih kiselina i kromosomskih aberacija koje su prisutne u tim tumorima, no njihova primjena je i dalje ograničena jer iako imaju veću osjetljivost naspram citoloških metoda, ne mogu u potpunosti zamijeniti cistoskopiju. Srećom, mnoga istraživanja na temelju patofiziologije nastanka tumora mokraćnog mjehura daju mogućnosti razvijanja novih urinskih markera na temelju molekularne heterogenosti tih tumora. Novi testovi zato uključuju i DNA mutacije, metilaciju DNA, regulatorne RNA molekule, proteomiku i metabolomiku (17).

Neki od urinskih tumorskih markera koji se danas koriste ili istražuju uključuju proteinske biomarkere koji se lako mogu detektirati pomoću imunotestova ili spektrometrijom, zatim genomske markere poput mutacija gena za telomerazu (telomerase reverse transcriptase promoter (TERTp), receptor 3 faktora rasta fibroblasta (FGFR3), aurora kinaze A, te epigenetičke biomarkere kao što je metilacija DNA ili mikro RNA. Nadalje, mogu se koristiti messenger RNA, upalni markeri poput proteina upale i metabolički tumorski markeri koji su specifični za tumor.

S obzirom na moguće negativne posljedice cistoskopije, tumorski markeri bi trebali omogućiti lakše i bolje uzimanje uzoraka, te biti brži i jeftiniji kako bi se mogli uvesti u svakodnevnu kliničku praksu(17).

#### **2.3.1.1. Trenutno dostupni testovi za dijagnozu karcinoma mokraćnog mjehura bazirani na tumorskim markerima**

Urovision je test koji koristi fluorescentnu *in situ* hibridizaciju za otkrivanje povećanog broja kromosoma 3, 7 i 17 te deleciju 9p21koji sadrži lokus za tumor supresorski gen p16 u

stanicama urotela prisutnih u urinu. Trenutno je ovaj test odobren za korištenje od strane FDA-a za praćenje relapsa bolesti kod osoba koje su preboljele urotelni karcinom, te kao pomoć u dijagnostici kod pacijenata sa hematurijom u kojih se sumnja na prisutstvo karcinoma. Dobra strana ovog markera je njegova visoka specifičnost koja nadmašuje citologiju urina u svim gradusima tumora, te na njega ne utječu upala, hematurija i drugi faktori koji mogu kod drugih markera uzrokovati lažno-pozitivni rezultat. S druge strane nedostaci ove metode za otkrivanje raka mokraćnog mjehura su, i dalje, veliki broj lažno-pozitivnih rezultata te podložnost promjeni rezultata s obzirom na pacijentovo stanje i navike kao što su pušenje, dob i prisutnost simptoma. Također, postoji šansa da karcinom koji je prisutan nema jednu od mutacija koju detektira ovaj test. Nadalje, nova istraživanja su pokazala da Urovision nije značajno nadmašio citologiju u osjetljivosti i specifičnosti, te iz tih i ranije navedenih razloga, ovaj test danas nije dio smjernica za otkrivanje karcinoma mokraćnog mjehura (17).

NMP22, odnosno Nuclear matrix protein 22 je protein koji je vezan uz raspoređivanje kromatina tijekom mitoze stanice, te je povišen u malignim urotelnim stanicama zbog većeg broja mitozu u odnosu na normalne stanice urotela. Taj protein se u urin otpušta iz apoptotičnih stanica, te se može detektirati pomoću antitijela. NMP22 BladderCheck je test koji je odobren od strane FDA za dijagnozu tumora mokraćnog mjehura u simptomatskih bolesnika i kasnije praćenje. Kao i kod prijašnjeg testa, ima veću osjetljivost naspram citoloških metoda, ali ima veliki udio lažno-pozitivnih rezultata koji se mogu pojaviti zbog raznih benignih stanja i lijekova kao što su antihipertenzivi. Ipak, ovaj tumorski marker se pokazao kao koristan alat za probir pacijenata s povećanim rizikom za karcinom mokraćnog mjehura (pušači i osobe izložene određenim kemijskim spojevima), ukoliko u tih osoba postoje simptomi. I dalje, nažalost, još nema dovoljno podataka koji mogu u potpunosti potvrditi njegovu vrijednost za buduće testove probira (17).

Bladder tumor antigen ili BTA je test koji koristi monoklonalna antitijela kako bi dokazao komponentu komplementa H-srodni protein i faktor H. Oni se nalaze u stanicama karcinoma mokraćnog mjehura kako bi inhibirali kaskadu komplementa što sprječava lizu stanica. Za provedbu kvantitativnog BTA potrebni su specijalizirani laboratoriji koji koriste ELISA, dok je kvalitativni BTA jednostavan i može se raditi na licu mjesta. Oba testa imaju veću osjetljivost naspram citologije, ali i nižu specifičnost zbog pojave H-srodnog proteina tijekom hematurije, upale, nefrolitijaze, nedavnih operativnih zahvata ili BCG terapije (17).

Kao tumorski marker mogu se koristiti i messenger RNA molekule, a u slučaju karcinoma mokraćnog mjehura to su mRNA koje prepisuju gene HOXA 13, IGFBP5, MDK, CXCR2 i CDK1. Test koji koristi te molekule za detekciju karcinoma je Cx Bladder, a sastoji se od testa trijaže, detekcije i nadzora. Trijaža na temelju dobi i drugih rizičnih faktora pomaže odrediti koji pacijenti trebaju daljnju dijagnostiku zbog prisutne hematurije, a test detekcije koristi PCR u pacijenata sa visokim rizikom za otkrivanje postojanja traženih mRNA. Oba testa su visoke osjetljivosti, ali ipak, svi CX Bladder testovi i dalje nisu odobreni za korištenje od strane FDA (17).

Osim RNA molekule, kao biljezi mogu se koristiti i same mutacije. UroSEEK je test koji koristi sekvenciranje nove generacije za otkrivanje mutacija u promotorskom genu TERT koje se mogu naći u oko 80% karcinoma mokraćnog mjehura, te može otkriti mutacije na još 10 dodatnih gena od kojih su neki TP53, KRAS i drugi. S obzirom da velika većina tumora posjeduje barem jednu od tih mutacija, UroSEEK se čini vrlo obećavajućom metodom. Osim detekcije tumora, ova metoda je u mogućnosti i predvidjeti progresiju bolesti u pacijenata sa atipičnim citološkim nalazom u kojih se razvio karcinom. Iako još nije u široj uporabi, ovaj test pokazuje obećavajuće rezultate (17).

AssureMDx je test baziran na DNA analizi i može otkriti mutacije u određenim genima. Uz kombiniranje podataka o dobi može se dobiti rizik od nastanka karcinoma mokraćnog mjehura, te na taj način smanjiti broj nepotrebnih cistoskopija kod pacijenata koji imaju hematuriju. Iako ovaj test i dalje nije odobren za korištenje od strane FDA, mogao bi biti koristan za probir u nisko-rizičnih pacijenata sa simptomatskom hematurijom.

Zahvaljujući napredcima u istraživanju tumorskih markera koji se mogu izolirati iz urina rastu mogućnosti buduće dijagnostike, ali i praćenja karcinoma mokraćnog mjehura bilo kao samostalne nove metode ili kao nadopuna već postojećim (17).

### **2.3.2. Markeri koji se koriste u karcinomu bubrežnih stanica**

Kako je karcinom bubrežnih stanica jedan od češćih tumora na svijetu, a ujedno jedan od tumora s najvišim mortalitetom, važna je što ranija dijagnostika i liječenje, ali i daljnji nadzor. U tome mogu pomoći tumorski biljezi koji se mogu naći u krvi i urinu, ali to mogu biti i određene genetske mutacije i proteini. Postoji nekolicina tumorskih markera koji se mogu koristiti prilikom probira, detekcije i prognoze karcinoma bubrežnih stanica, no još nisu potvrđeni za kliničku uporabu te je i dalje potrebna provedba istraživanja na tom području (18).

Biomarkeri za karcinom renalnih stanica mogu se podijeliti na serumske i urinske. Serumski biomarkeri koji danas postoje uključuju: CD105, HSP27, mikro RNA i pro-upalne citokine uz stanice imunološkog sustava koje sudjeluju u upali. CD105 označava stanični transmembranski glikoprotein koji igra ključnu ulogu za pretvorbu beta receptora faktora rasta, a povezan je i sa gustoćom mikrocirkulacije tumora. Iz tog razloga može poslužiti i kao tumorski marker za karcinom bubrežnih stanica. U jednoj od

studija otkriveno je da ovaj marker može služiti kao prediktivni biljeg za rizik od smrtnog ishoda jer njegova prisutnost predstavlja nepovoljan prognostički čimbenik u bolesnika koji boluju od ove vrste tumora. HSP27 je jedan od *heat shock* proteina koji regulira različite fiziološke procese unutar stanica i služi kao jedan od odgovora stanice na stres, uz to zabilježena je i njegova povezanost s rastom tumora. Stanični stres poput stanja hipoksije i oksidativnog stresa utjecat će na pretvorbu i migraciju stanica pomoću tog proteina. U takvim stanjima stimulira se distribucija HSP27 u polove stanice kako bi se regulirala dinamička struktura stanice te rastavljanje na manje molekule koje zatim vode do akumulacije aktina i adhezijske kinaze što omogućava migraciju tumorskim stanicama. Iz tih razloga provedena su istraživanja na temelju prisutnosti ovog proteina u određenim vrstama tumora te je primjećeno da je njegova koncentracija povišena u serumu ali i u urinu pacijenata sa tumorima bubrega visokog stupnja. Mikro RNA su poznate po svojoj ulozi u razvoju i invaziji tumora, pa ih se tako nastoji uključiti u dijagnostiku i praćenje karcinoma bubrežnih stanica. Do sada je pronađeno da se u osoba s tim karcinomom mogu naći povišene serumske vrijednosti dvije mikro RNA pod nazivom miR-122-5q i miR-206, s time da više vrijednosti idu u prilog metastatskoj progresiji bolesti i kraćem sveukupnom preživljenju. Na posljetku, proupalni citokini i stanice upalnog odgovora se mogu koristiti kao tumorski markeri zbog njihove izravne povezanosti s karcinomom bubrega. Primjerice, amiloid A, koji nastaje u jetrenim stanicama kao odgovor na upalni podražaj putem interleukina 1 i 6, korelira sa stadijem tumora, posebice u uznapredovalim stadijima, dok je CRP, odnosno C-reaktivni protein marker koji upućuje na lošiji ishod u bolesnika ukoliko je povišen. Gama- glutamil transferaza ili GGT, također se povezuje s karcinomom bubrega. Osim što se luči u jetri, GGT se proizvodi i u bubrežima, te regulira apoptozu te može promovirati razvoj i invaziju karcinoma. Otkriveno je da zato može služiti kao prognostički marker prije

operacije tumora. Uz navedene, postoje još brojni već dokazani ali i potencijalni novi tumorski markeri čija će se uloga pratiti novim istraživanjima.

Urinski biomarkeri uključuju NMP22, NGAL te akvaporin-1 i perilipin-1. NMP22 je tumorski marker koji se koristi i u karcinomu mokraćnog mjehura, no može dokazati i postojanje karcinoma prijelaznog epitela bubrega. NGAL ili neutrofil želatinaza – srodni lipokalin je marker tubularne ozljede, ali se može naći povišen u urinu kod karcinoma renalnih stanica visokog gradusa zbog ozljede tubula od strane samog tumora. Akvaporin-1 i perilipin 2 mogu se koristiti kao markeri probira i za nadzor karcinoma jer na njih normalno ne utječu upale ili nefropatije koje nisu vezane uz sam tumor. Također, postoji direktna korelacija veličine tumora s razinom akvaporina-1 u urinu (18).

Svi ti tumorski markeri su potencijalno važni jer omogućuju lakšu i u budućnosti, vrlo vjerojatno, pouzdanu dijagnostiku i praćenje karcinoma bubrežnih stanica u odnosu na dosadašnje metode, te će igrati veliku ulogu u povećanju stope preživljenja.

### **2.3.3. Markeri koji se koriste kod raka testisa**

Kao i kod drugih tumora, važna je rana dijagnostika i početak liječenja koje je, u pravilu, vrlo uspješno s obzirom na napredak u samim postupcima i načinima liječenja kao i nadzoru pacijenata nakon terapije. Dodatan pozitivan čimbenik na dobar ishod liječenja ovih tumora je i u pravilu mlađa dob pacijenata koji su dobrog zdravlja i lakše podnose kemoterapiju, kirurške zahvate i druge terapijske postupke. No važnu okosnicu dobrog izlječenja nosi široka uporaba pouzdanih i osjetljivih tumorskih markera. Oni služe u određivanju stadija bolesti nakon orhidektomije, prognoze, liječenju praćenju odgovora na zadanu terapiju i mogu otkriti rani recidiv bolesti (19).



Humani korionski gonadotropin ili hCG služi kao jedan od tih markera. Njega produciraju stanice raka testisa, te se iz tog razloga njegova koncentracija u serumu mjeri nakon orhidektomije. Mjeri se samo beta podjedinica zbog toga što alfa podjedinica sliči drugim hormonima. Ukoliko je tumor prvog stadija u potpunosti uklonjen, razina hCG-a bi se trebala normalizirati u roku od četiri do šest dana nakon operacije, no konstantno povišene vrijednosti i nakon orhidektomije upućuju na postojanje bolesti. Dodatno tome, opseg porasta koncentracije hCG-a ovisi i o histološkom tipu tumora, tako da je značajno povišen kod koriokarcinoma, ali umjereno povišen ako se koriokarcinom nađe u kombinaciji s karcinomom embrionalnih stanica i miješanim karcinomom. Povišenje ovog tumorskog markera može se vidjeti i u 10 do 20% bolesnika sa seminomom stadija I i u gotovo polovine bolesnika sa diseminiranim seminomom s obzirom da mogu biti prisutni sinciciotrofoblastični elementi unutar tumora.

Alfa fetoprotein ili AFP je glikoprotein koji se normalno sintetizira u žumanjčanoj vreći, jetri i crijevima fetusa te služi kao serumski protein koji veže bakar, nikel, masne kiseline i bilirubin. (20) Najviše razine AFP-a se mogu zabilježiti od 12. do 14. tjedna gestacije te se onda smanjuju sve dok nakon prve godine života dođu na razinu manju od 15 ng/mL (19). Normalne vrijednosti u odrasle osobe bi trebale biti između 0 i 40 ng/mL (21). U tumorima testisa AFP se može naći u yolk sac tumoru, te u manjim omjerima u teratomima (često onima sa mucinoznim žlijezdama i hepatoidnom diferencijacijom) i embrionalnim karcinomima. Čisti seminom i koriokarcinom ne mogu proizvoditi AFP. Ukoliko kod tih tumora ipak postoji povišen ovaj tumorski marker mora se ponovno evaluirati pacijenta za postojanje elemenata tumora koji luče AFP i samim time promijeniti pristup liječenju. Ukoliko je terapija tumora uspješna razine AFP se trebaju vratiti na normalne vrijednosti unutar 20 do 28 dana nakon terapije (19).

LDH, odnosno laktat dehidrogenaza je enzim koji proizvode mišićne stanice, bubreg, jetra i mozak, a njegova je uloga pretvorba laktata u piruvat i obrnuto. On, u odnosu na prijašnja dva markera nema toliku specifičnost za tumore testisa, no njegova izoforma LDH-1 se ipak najčešće može naći u povišenim vrijednostima kod ovih vrsta tumora. S obzirom da se testovima mjeri njegova enzimatska aktivnost, a ne koncentracija samog enzima, važno je dobivene vrijednosti gledati zajedno s povišenjem drugih tumorskih markera. Ipak, oko 40 do 60% pacijenata sa karcinomom germinativnih stanica ima povišen LDH, te porast njegovih vrijednosti upućuje na recidive, a važno je naglasiti i da je povišena vrijednost LDH jedina abnormalnost u nalazu 10% pacijenata sa rekurentnim ili perzistentnim neseminomskim tumorima testisa.

Kao što je ranije navedeno, tumorski markeri se koriste u dijagnozi i stupnjevanju tumora testisa, no sam nalaz povišene vrijednosti biomarkera ne može potvrditi dijagnozu pošto markeri i dalje imaju nedostatak u osjetljivosti i specifičnosti. Zato se dijagnoza prvenstveno temelji na histopatološkoj obradi nakon orhidektomije. Samo u slučaju povišenih vrijednosti tumorskih markera i dalekih metastaza sa simptomima koje bi bilo teško bioprirati se može prije orhidektomije krenuti na kemoterapiju. Ukoliko je tumorsko tkivo histološki teško diferencirati tumorski markeri mogu potpomoći u razlikovanju različitih vrsta tumora. Prije same orhidektomije potrebno je izvaditi tumorske markere kako bi se kasnije nakon operacije mogle pratiti promjene njihove vrijednosti. AFP i hCG su povezani s prognozom raka, tako da povišene vrijednosti tih tumorskih markera upućuju na lošije ishode. Iz tog razloga njihove koncentracije u serumu se mogu koristiti kao kriteriji za raspoređivanje pacijenata u grupe s obzirom na njihovu prognozu, te se na temelju tih grupa može pristupiti liječenju.

Ovi biljezi mogu i pomagati u nadzoru odgovora na liječenje. Ukoliko se radi o kemoterapiji radi se mjerenje markera prije početka liječenja i zatim prvog dana svakog novog ciklusa

kemoterapije. Brzina snižavanja koncentracije tijekom liječenja pokazala se proporcionalnom prognozi tumora, a ukoliko se razina markera ne snižava ili se snižava sporije nego očekivano, takva se terapija smatra neuspješnom i prekida se. Dodatno, ovi tumorski markeri mogu se koristiti kod odluke o potrebi izvođenja dodatne kemoterapije ili kirurške intervencije zajedno s nalazom prisutnih metastaza pomoću slikovnih dijagnostičkih metoda. Kako bi adekvatno pratili pacijente, razine AFP, LDH i hCG-a bi se trebale mjeriti prilikom svakog posjeta urologu radi nadzora bolesti, bez obzira jesu li oni bili povišeni kod postavljanja dijagnoze. U otprilike 10 do 30% pacijenata će se javiti povrat bolesti, većinom unutar prve dvije godine nakon prvobitnog liječenja. U pacijenata kod kojih se javi povratak bolesti važno je tada odrediti najviše serumske koncentracije AFP i hCG-a jer oni mogu poslužiti kao prediktori preživljenja - što su više vrijednosti smanjuje se šansa.

Uz sve navedene i brojne druge uporabe ovih tumorskih markera, i dalje postoje njihove loše strane vezane uz njihovu specifičnost i osjetljivost, s obzirom da brojna druga stanja mogu uzrokovati njihov porast, poput hipogonadizma, virusnog hepatitisa, ciroze jetre, tumora gastrointestinalnog trakta, gušterače i bronha, te primjena lijekova poput anestetika i antiepileptika itd. Iz tog razloga, i dalje tumorski markeri ne mogu zamijeniti histopatološke metode dijagnostike, no nova istraživanja i budući markeri imaju potencijal to promijeniti (19).

#### **2.4. Klinička primjena i budućnost**

Kao što je vidljivo iz ranijih odlomaka, tumorski biljezi u urologiji imaju niz različitih indikacija i igraju značajnu ulogu u dijagnozi, liječenju i nadzoru uroloških tumora. Uz njihovu trenutačnu primjenu, budućnost tumorskih markera u urologiji je osigurana. Istraživanja koja su u tijeku za cilj imaju identificirati nove markere i poboljšati upotrebu postojećih kako bi se poboljšala njihova dijagnostička točnost i klinička korisnost.

### **2.4.1. Aktualne smjernice za primjenu tumorskih biljega u urologiji**

Mogućnosti primjene tumorskih markera danas su vrlo široke, no s obzirom na prisutne probleme u njihovoj specifičnosti i osjetljivosti, te veliki broj markera koji još nisu u potpunosti istraženi postoje točno određene smjernice za kliničku primjenu tumorskih markera. U Europi, pa tako i u Republici Hrvatskoj smjernice se odnose na primjenu tumorskih markera u karcinomu prostate i tumorima testisa.

#### **2.4.1.1. Smjernice za primjenu tumorskih markera u karcinomu prostate**

Trenutno ne postoje dogovoreni standardi za mjerenje PSA pošto povišene vrijednosti pokazuju veću šansu za prisutnost karcinoma prostate, no niske vrijednosti ne isključuju tumor. Ipak, ukoliko je PSA od 3 do 10 ng/mL preporuča se učiniti ponovni PSA test prije sljedećeg koraka (biopsije). Gustoća PSA, odnosno ukupni PSA podijeljen s volumenom žlijezde upućuje na moguće postojanje karcinoma u vrijednostima iznad 0,15 ng/mL/cc. PSA brzina i vrijeme udvostručenja mogu služiti kao pomoć pri određivanju prognoze ishoda liječenja tumora. Za određivanje vremena udvostručenja potrebno je napraviti minimalno 3 mjerenja koncentracije PSA između kojih treba biti vremenski razmak od najmanje 4 tjedna, ali sva mjerenja moraju biti provedena tijekom 12 mjeseci. U tom slučaju, sve dobivene vrijednosti PSA trebaju biti veće ili jednake 0,20 ng/mL i povećavati se progresivno. I naposljetku, omjer slobodnog i ukupnog PSA je ograničen u primjeni, te se može uzeti u obzir ako je serumski PSA 4-10 ng/mL.

Serumski biomarkeri koji imaju kliničku primjenu u Europi su *PHI* i *4K score*, te *IsoPSA*, a njihova uloga je smanjiti broj nepotrebnih biopsija u testiranih pacijenata. Postoji i Stockholm3 test koji služi procjeni rizika za prisutnost karcinoma, te pomaže u smanjenju postotka klinički beznačajnih karcinoma prostate kad se koristi uz MRI u osoba koje su bile podvrgnute probiru pomoću PSA.

Dostupni urinski tumorski markeri koji smanjuju količinu nepotrebnih biopsija uključuju *SelectMDX* test koji je baziran na mRNA u urinu, *Mi Prostate score*, *PCA3* i *ExoDX*.

Kod osoba s povišenim rizikom za karcinom prostate uz prijašnji negativan nalaz biopsije mogu se koristiti markeri *PCA3*, *Select MDX*, *PHI* i *4K score*, te tkivni epigenetički test kod odluke za ponovnom biopsijom (22).

#### **2.4.1.2. Smjernice za primjenu tumorskih markera u tumorima testisa**

Serumski tumorski markeri *AFP*, *beta hCG* i *LDH* trebaju se koristiti preoperativno i nakon orhidektomije. Preoperativno se koriste za pomoć pri postavljanju sumnje na postojanje tumora te dijagnoze. Nakon operacije oni daju uvid u prognozu bolesti te pomažu u stupnjevanju tumora. Važno je i naknadno praćenje njihovih serumskih koncentracija – ukoliko ne dolazi do normalizacije njihovih razina to se smatra lošim prognostičkim čimbenikom jer upućuje na postojanje metastaza, no normalizacija ih ne isključuje. Iako nema točno određene frekvencije testiranja, tumorski markeri bi se trebali koristiti u sklopu obrade pacijenta nakon preboljenog tumora za otkivanje mogućih rekurencija (23).

#### **2.4.2. Budućnost i mogućnosti istraživanja**

Napredak u tehnologiji i molekularnoj biologiji nudi mogućnosti za razvoj specifičnijih i osjetljivijih markera, omogućujući ranije otkrivanje i preciznije praćenje uroloških tumora. Integracija tumorskih biljega s drugim dijagnostičkim modalitetima, kao što su slikovne metode i genetsko profiliranje, ima potencijal za poboljšanje personaliziranih medicinskih pristupa i optimizaciju strategija liječenja.

Istraživanja donose nove potencijalne tumorske markere vezane za karcinom bubrega. U Sjedinjenim Američkim Državama u 2021. godini uočen je pad mortaliteta od ove vrste tumora, a smatra se da će se takav trend i nastaviti zbog napretka u dijagnostičkim i terapijskim metodama, ali i razumijevanju patofiziologije samog tumora. Otkriveno je da stanice tumora pokušavaju izbjeći utjecaj terapije na različite načine zbog sposobnosti lake genetske i epigenetske promjene. Među tim promjenama ističu se prekomjerna ekspresija proteina koji koče smrt tumorskih stanica kao što je survivin (BIRC5), stvaranje proteina efluks pumpe i regulatora popravka DNA, mutacija onkogen (KRAS, MDM2) i tumorsupresorskih gena (p53), te deregulacija redoks-osjetljivih regulatora (HIF). Te promjene ili njihovi produkti imaju potencijal poslužiti kao dobri novi tumorski markeri.

Survivin tj. BIRC5 je jedan od novih biomarkera koji bi mogao pomoći u određivanju prognoze bolesti. Rane studije su pokazale da je ekspresija survivina prediktor progresije svijetlostaničnog karcinoma bubrega te njegove agresivnosti i mortaliteta. Iz tog razloga mogao bi poslužiti i kao pomoć pri razvoju novih adjuvantnih terapija. KRAS kao mutirani onkogen igra važnu ulogu u rezistenciji tumora na terapiju, no njegova mutacija nije često zastupljena u ovoj vrsti tumora. Ipak, buduća istraživanja mogla bi pomoći u razumijevanju i mogućoj primjeni ovog potencijalnog markera. Tumor supresorski gen p53 je jedan od najviše istraživanih gena takve vrste, a u kontekstu karcinoma bubrega mogao bi poslužiti kao prediktivni čimbenik preživljanja. HIF, tj. hipoksijom izazvani faktor, također se istražuje. U normalnim bubrežnim stanicama tumor supresorski protein se veže za HIF i uništava ga, dok u većini tumorskih stanica je taj protein mutiran pa izostaje ta reakcija. To rezultira povišenjem razine HIF proteina koji bi se onda mogli koristiti kao biomarkeri za ciljanu terapiju tumora (24).

Istraživanja na temelju tumorskih markera za karcinom mokraćnog mjehura otkrivaju nove potencijalne genetske biomarkere kao što su multigeniski paneli koji mogu pomoći u otkrivanju karcinoma iz urina pacijenata s prisutnom hematurijom ili modifikacije histonskih repova koje upućuju na stopu preživljenja (25).

Kod karcinoma prostate dodatni novi tumorski markeri uključuju ExoDxIntelliScore i Confirm MDx za pacijente kod kojih postoji sumnja na karcinom, te se planira napraviti biopsija. Ti markeri imaju potencijal pomoći u razlučivanju potrebnih od nepotrebnih biopsija. Za pacijente kod kojih je biopsijom dokazan karcinom, te je potreban nadzor ili liječenje, odnosno adjuvantna terapija istražuju se markeri poput Oncotype DX - Genomic Prostate Score i Polaris koji se izvode na biopsiranom tkivu za procjenu agresivnosti i rizika karcinoma, te Decipher koji mjeri rizik na temelju podataka iz genoma. Istražuje se i AR-V7 koji pomaže u odluci za sistemsku terapiju kod osoba s uznapredovalom bolešću (26). Na temelju svega može se zaključiti da brojna istraživanja na ovom području daju dobar temelj za budućnost primjene tumorskih markera u svim razinama skrbi za onkološke bolesnike u urologiji.

### 3. RASPRAVA

Tumorski markeri u urologiji su važan dijagnostički alat s obzirom da omogućavaju neinvazivni pristup podacima o tumoru kroz uzorke krvi ili urina (iznimno, neki koriste uzorke samog tkiva tumora), te tako daju informacije o prisutnosti tumora, njegovoj prirodi i potencijalu za širenje, te pomažu pri odluci za terapijski pristup. S druge strane, invazivne dijagnostičke metode kao što su kirurški zahvati ili biopsije uz sebe donose i rizik za negativne posljedice procedure kao i neugodnost za samog pacijenta. Tumorski markeri omogućavaju manje invazivni alternativni pristup ili se mogu komplementarno koristiti s invazivnim metodama kako bi se dobile dodatne informacije o tumoru. Primjer toga je primjena PSA testova i biomarkera u karcinomu prostate za određivanje agresivnosti tumora ili potrebe za biopsijom. Tradicionalne slikovne metode poput ultrazvuka, CT-a ili MR-a, te histopatološka analiza uzorka i dalje su neizostavne u dijagnostici i praćenju tumora, no one se najčešće baziraju na anatomskim i strukturnim promjenama tumora, dok tumorski markeri omogućavaju pogled u biološko i patofiziološko ponašanje tumora. Iz tog razloga, kombiniranje tih metoda daje puno veću i precizniju sliku o samoj bolesti.

Važno je istaknuti da se tumorski markeri koriste kao dio multidisciplinarnog pristupa bolesniku koji uključuje anamnezu, fizikalni pregled, te slikovne i druge potrebne dijagnostičke metode. Takav zajednički pristup koji uključuje primarnu zdravstvenu zaštitu, urologe, patologe, onkologe i laboratorijske stručnjake je potreban za interpretaciju izmjerenih tumorskih markera i njihovog značenja u kontekstu bolesti kako bi se provela najbolja moguća skrb za pacijenta i njegovu bolest.



## 4. ZAKLJUČAK

Sve veća zastupljenost primjene tumorskih markera u urologiji omogućava bolji i individualni pristup pacijentima. Njihovim korištenjem u kliničkoj praksi omogućava se lakša rana detekcija tumora uz manje korištenje invazivnih metoda dijagnostike i onih koje koriste ionizirajuće zračenje jer one same po sebi donose negativne posljedice na zdravlje i opće stanje osobe. Biomarkeri omogućavaju nadzor djelotvornosti terapije na tumor i stanje pacijenta, a neki od novih markera mogli bi pomoći u ciljanoj terapiji za urološke tumore. Djelotvorni su i u određivanju stadija tumora, njegove agresivnosti, rizika za progresiju bolesti i mortaliteta, te mogu pomoći u detekciji rezidualne lokalne ili metastatske bolesti nakon terapije i u daljnjem praćenju pacijenata. Nažalost, tumorski markeri i dalje nisu u mogućnosti u potpunosti zamijeniti tradicionalne metode dijagnostike tumora poput cistoskopije, biopsije ili orhidektomije zbog često slabije specifičnosti, iako nova istraživanja i budući markeri imaju potencijal znatno unaprijediti ovo polje. Zaključno, kombinacija biomarkera i njihovih prednosti s tradicionalnim slikovnim i patohistološkim metodama daje sveobuhvatniju procjenu što dovodi do poboljšane dijagnostike i personalizacije liječenja.

## 5. SAŽETAK

Tumorski markeri su razne biološke tvari koje nam daju informacije vezane uz tumor i koriste se u dijagnostici, određivanju stadija tumora, prognozi, nadzoru tumora tijekom i nakon liječenja te služe detekciji povrata bolesti. U urologiji se koristi veliki broj biomarkera. Prostata specifični antigen ili PSA je najviše korišten tumorski marker u urologiji ali i u cjelokupnoj medicini. Zbog osjetljivosti testa neki od tumora mogu proći nezapaženi, a u isto vrijeme svaki porast PSA nije nužno znak karcinoma i može dovesti do izvođenja nepotrebnih biopsija. Kako bi se poboljšala osjetljivost i specifičnost, te izbjegla ograničenja vezana uz ovaj test razvijaju se novi markeri kao što su: brzina povišenja PSA, f/t PSA, gustoća PSA, PHI score, IsoPSA, 4K score i PCA3. Kod karcinoma mokraćnog mjehura mogu se koristiti urinski biomarkeri poput Urovision, NMP22, BTA, te markeri koji koriste genetski materijal kao što su Cx Bladder i AssureMDx. U karcinomu bubrežnih stanica tumorski markeri još nisu potvrđeni za kliničku uporabu, no postoji nekolicina serumskih i urinskih markera. U tumoru testisa rutinski se koriste tri biomarkera: AFP, hCG i LDH. Oni se mogu naći u povišenim vrijednostima zajedno ili zasebno, i tako upućuju na postojeći mogući tumor i njegovu vrstu. Iako su tumorski markeri zastupljeni u kliničkoj primjeni ima mjesta za napredak u pogledu već postojećih markera i povećanju njihove specifičnosti i osjetljivosti i razvoju novih biljega koji bi dodatno povećali učinkovitost.

Ključne riječi: tumorski markeri, urologija, PSA, karcinom mokraćnog mjehura, karcinom bubrežnih stanica, LDH, AFP, hCG

## 6. SUMMARY

Tumor markers are various biological substances that give us information related to the tumor and are used in diagnostics, staging, prognosis, tumor monitoring during and after treatment, and serve to detect disease recurrence. A large number of biomarkers are used in urology. Prostate specific antigen or PSA is the most used tumor marker in urology and in medicine as a whole. Due to the sensitivity of the test, some tumors may go unnoticed, and at the same time, increase in PSA is not necessarily a sign of cancer and may lead to unnecessary biopsies. In order to improve the sensitivity and specificity, and to avoid the limitations related to this test, new markers are being developed such as: PSA rise rate, f/t PSA, PSA density, PHI score, IsoPSA, 4K score and PCA3. In bladder cancer, urinary biomarkers such as Urovision, NMP22, BTA, and markers using genetic material such as Cx Bladder and AssureMDx can be used. In renal cell carcinoma, tumor markers have not yet been confirmed for clinical use, but there are several serum and urine markers. Three biomarkers are routinely used in testicular tumors: AFP, hCG and LDH. They can be found in elevated values together or separately, and thus indicate the presence of a possible tumor and its type. Although tumor markers are represented in clinical application, there is room for progress in terms of already existing markers and increasing their specificity and sensitivity and developing new markers that would further increase efficiency.

Key words: tumor markers, urology, PSA, bladder cancer, renal cell cancer, LDH, AFP, hCG

## 7. LITERATURA

1. National Cancer Institute. Tumor Markers [Internet]. NCI. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, Al E. Patologija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018.
3. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J. Oncol.* 2020;11(3):79–87.
4. Fučkar Ž, Španjol J i sur. Urologija II. (specijalni dio). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2013.
5. Duffy M. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *CCLM.* 2020;58(3): 326-339. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693>
6. Duskova K, Vesely S. Prostate Specific Antigen. Current clinical application and future prospects. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159(1):018-26. Available from: [https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201501-0003\\_prostate\\_specific\\_antigen\\_current\\_clinical\\_application\\_and\\_future\\_prospects.php](https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201501-0003_prostate_specific_antigen_current_clinical_application_and_future_prospects.php)
7. Azurmendi, Hugo & Vionnet, Justine & Wrightson, Lauren & Trinh, Loc & Shiloach, Joseph & Freedberg, Darón. (2007). Extracellular structure of polysialic acid explored by on cell solution NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104. 11557-61. [10.1073/pnas.0704404104](https://doi.org/10.1073/pnas.0704404104).
8. Prostate-Specific Antigen Testing: Overview, Physiologic Characteristics of PSA, Other Prostate Cancer Markers. eMedicine [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Jun 4]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/457394-overview#section~CharacteristicsofProstateSpecificAntigen>

9. Lövgren J, Valtonen-André C, Marsal K, Lilja H, Lundwall A. Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. *J. Androl.* [Internet]. 1999 [cited 2023 Mar 9];20(3):348–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10386814/>
10. Hara M, Kimura H. Two prostate-specific antigens, gamma-seminoprotein and beta-microseminoprotein. *J Lab Clin Med.* [Internet]. 1989 May 1 [cited 2023 Jun 4];113(5):541–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2654306/>
11. Lövgren J, Rajakoski K, Karp M, Lundwall A, Lilja H. Activation of the zymogen form of prostate-specific antigen by human glandular kallikrein 2. *Biochem.* [Internet]. 1997 Sep 18 [cited 2023 Jun 4];238(2):549–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9299549/>
12. PSA by North Bristol NHS Trust [Internet]. 2023 [cited Jun 4] Available from: <https://www.nbt.nhs.uk/severn-pathology/requesting/test-information/psa>
13. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10ng/mL. *Medicine.* 2018 Mar;97(13):e0249.
14. Kang JJ, Reiter RE, Steinberg ML, King CR. Ultrasensitive Prostate Specific Antigen after Prostatectomy Reliably Identifies Patients Requiring Postoperative Radiotherapy. *J Urol.* 2015 May 1 [cited 2023 Jun 4];193(5):1532–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4527538/>
15. Barry MJ. PSA screening for prostate cancer: The current controversy – a viewpoint. *Ann. Oncol.* 1998 Dec;9(12):1279–82.
16. National Cancer Institute. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test [Internet]. NCI. Cancer.gov; 2022. Available from: <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>

17. Bjurlin MA, Matulewicz RS. Comprehensive Diagnostic Approach to Bladder Cancer. Springer Nature; 2021.
18. Bratu O, Mischianu D, Marcu D, Spinu D, Iorga L, Cherciu A, et al. Renal tumor biomarkers (Review). *Exp. Ther. Med.*. 2021 Sep 14;22(5).
19. Montgomery J, Weizer A, Filson C, Milose J, Khaled Hafez. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. *Open Access J. Urol.* [Internet]. 2011 Dec;1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818947/>
20. AFP alpha fetoprotein [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov). [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=174>
21. Adigun OO, Shailesh Khetarpal. Alpha Fetoprotein (AFP, Maternal Serum Alpha Fetoprotein, MSAFP) [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430750/>
22. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus.* 2020 Mar;6(2):231–4.
23. Testicular Cancer EAU Guidelines on [Internet]. Available from: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Testicular-Cancer-2023\\_2023-04-12-091409\\_hqrv.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Testicular-Cancer-2023_2023-04-12-091409_hqrv.pdf)
24. Li F, Aljahdali IAM, Zhang R, Nastiuk KL, Krolewski JJ, Ling X. Kidney cancer biomarkers and targets for therapeutics: survivin (BIRC5), XIAP, MCL-1, HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$ , NRF2, MDM2, MDM4, p53, KRAS and AKT in renal cell carcinoma. *J. Exp. Clin.*

Cancer Res. [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2023 Apr 4];40(1). Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8359575/>

25. Sugeeta SS, Sharma A, Ng K, Nayak A, Vasdev N. Biomarkers in Bladder Cancer Surveillance. *Front Surg*. 2021 Sep 28;8.
26. Uhr A, Glick L, Gomella LG. An overview of biomarkers in the diagnosis and management of prostate cancer. *CJU* [Internet]. 2020 Aug 1;27(S3):24–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875999>

## **8. ŽIVOTOPIS**

Ines Rudec rođena je 14.11.1998. godine u Bjelovaru gdje je živjela većinu života. Od 2005. pohađala je II. osnovnu školu Bjelovar, a 2013. do 2017. pohađala je Gimnaziju Bjelovar. 2017. Godine upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. U slobodno vrijeme bavi se digitalnim i tradicionalnim crtanjem.