

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET PODGORICA
KATEDRA ZA BIOHEMIJU

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA MALIGNNE NEOPLAZME

MALIGNNA NEOPLAZMA

- **Maligna neoplazija** definiše se kao poremećaj rasta čija je najbitnija karakteristika ekscesivna i nekontrolisana proliferacija ćelija koja nije uslovljena fiziološkim potrebama tkiva ili organa zahvaćenog patološkim procesom.
- U normalnim uslovima brzina ćelijskog obnavljanja, kao i njihovog odumiranja treba biti uravnotežena.
- Autonomni rast transformisanih ćelija monoklonalnog porijekla je osnova maligne neoplazije

KARCINOGENEZA

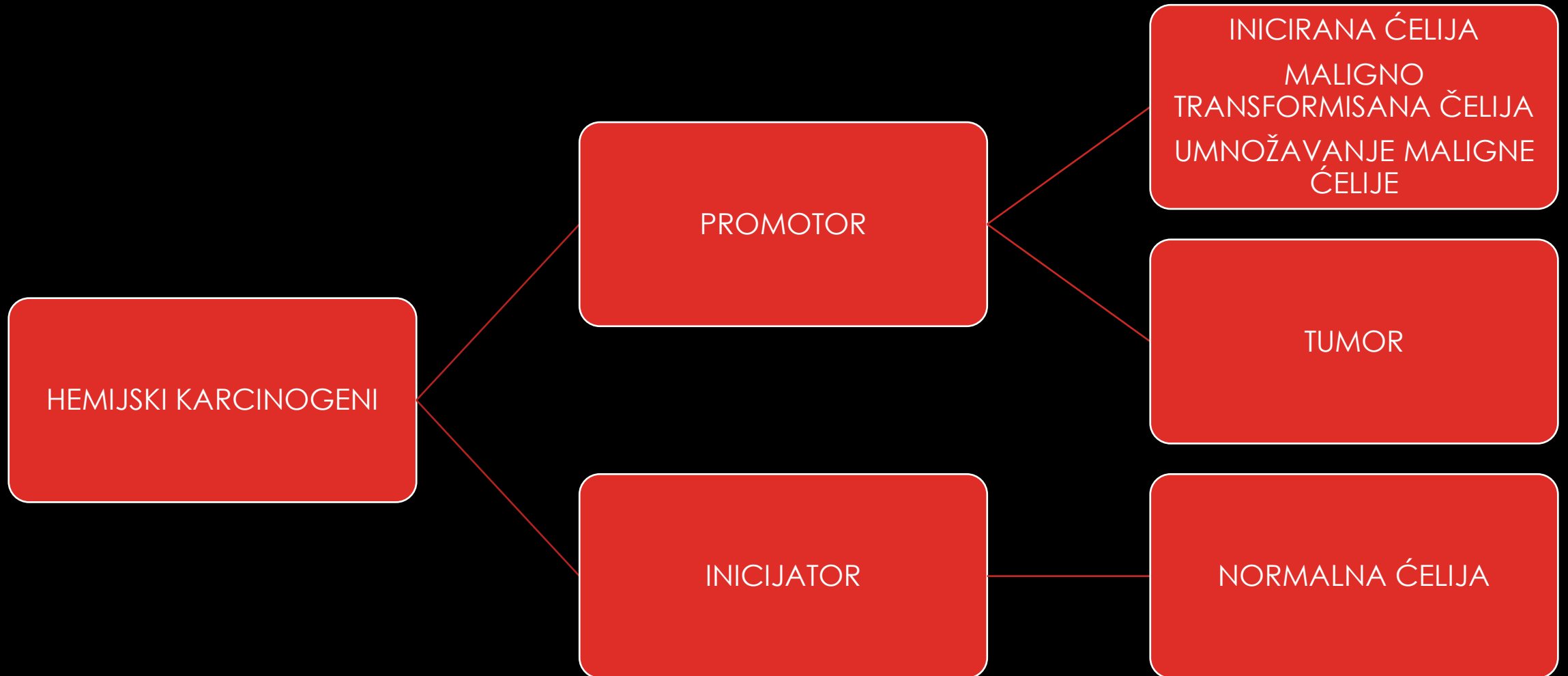
- Uzročnici maligne transformacije ćelija i načini njihovog djelovanja – etiologija i patogeneza maligne bolesti

- Faktori koji izazivaju malignu transformaciju - **karcinogeni**:
 - a) hemijski (organske i neorganske supstance)
 - b) fizički (jonizujuće i UV zračenje)
 - c) biološki (virusi)

KARCINOGENEZA



KARCINOGENEZA



KARCINOGENEZA

- I Fizički činioci 
- II Hemijski činioci 
- III Virusi 

EGZOGENI KARCINOGENI

ENDOGENI KARCINOGENI

ČINIOCI

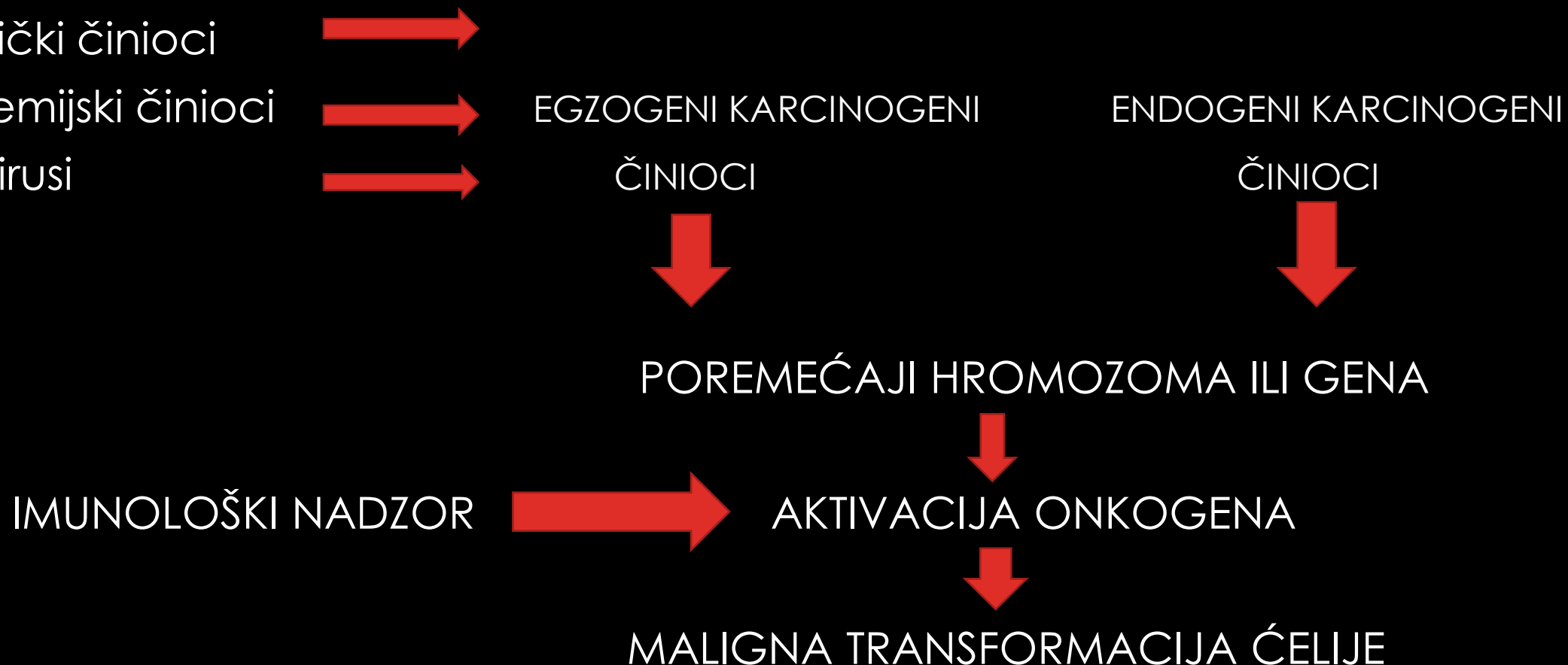
ČINIOCI

POREMEĆAJI HROMOZOMA ILI GENA

IMUNOLOŠKI NADZOR

AKTIVACIJA ONKOGENA

MALIGNA TRANSFORMACIJA ĆELIJE



OPŠTE KARAKTERISTIKE MALIGNIH ČELIJA

- 1. Karakteristično izmjenjena morfologija
- 2. Ne odgovaraju na regulatorne signale odgovorne za normalan rast i oporavak tkiva
- 3. Poseduju autonoman rast
- 4. Invazivno rastu preko normalnih granica tkiva kome pripadaju
- 5. Metastaziraju u okolinu i udaljenije organe
- 6. Imaju monoklonalno porijeklo iako se sa porastom mase tumora može otkriti genotipska i fenotipska heterogenost
- 7. Posjeduju različita antigenska svojstva u odnosu na normalne ćelije istog tkiva

PARANEOPLASTIČKI SINDROM

- Niz simptoma i znakova prisutni kod bolesnika sa malignom neoplazijom u uznapredovaloj fazi, bez obzira na prirodu, masu i lokalizaciju tumora.
 - a) kaheksija
 - b) febrilnost
 - c) promjene u krvi – sklonost tromboemboliji
 - d) hormonski poremećaji
 - e) autoimunost
 - f) neurološke i dermatološke promjene

PARANEOPLASTIČKI SINDROM

- **Ektopično lučenje hormona:**

- ACTH: timom, Ca pluća, Ca bronha, feohromocitom, medularni karcinom štitaste žlezde
- ADH: tumori pluća, Ca apnkreasa, limfosarkom
- Gonadotropini: CA pluća, rijetki tumori jetre
- PTH: Ca bubrega, skvamozni tumpri pluća, Ca apnkreasa, Ca ovarijuma
- MSH: tumori pluća
- TSH: horiokarcinom, embrionalni Ca testisa, mezoteliom

- **Metabolički poremećaji :**

- hipoglikemija
- hiperkalcemija
- hiperurikemija
- poremećaj acidobaznog statusa

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNE NEOPLAZME

- Maligno izmjenjene ćelije često imaju sposobnost da sintetiziraju i luče supstance koje su normalno odsutne ili se proizvode u malim količinama kod zdravih osoba
- Ove supstance se nazivaju tumor-asociranim antigenima ili obilježivačima tumora, odnosno tumorskim markerima.
- Utvrđivanje prisustva tumorskih markera u tkivu i tjelesnim tečnostima služi kao indikator postojanja maligne neoplazije u organizmu
- Tumorski markeri su po hemijskom sastavu glikoproteini ili glikolipidi. Sve supstance koje imaju osobine tumorskih markera mogu se klasifikovati na primarne i sekundarne tumorske markere

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNE NEOPLAZME

- Primarni: lokalizovani u membranskim strukturama ćelija odakle se površinskim ljušćenjem oslobađaju, a produkuju ih prvenstveno maligne ćelije (alfa-fetoprotein (AFP), karcinoembrionalni antigen (CEA), karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9), karbohidratni antigen 15-3 (CA 15-3) i dr.)
- Sekundarni: koje se normalno stvaraju u različitim ćelijama, s tim da u sulovima maligne transformacije dolazi do njihove pojačane produkcije ili da maligni proces indukuje njihovu ektopičnu produkciju (tkivni polipeptidski antigen (TPA), beta2-mikroglobulin, horionski gonadotropin (HGT), kalcitonin, tireoglobulin, feritin, LDH, γ -GT i dr.)

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNE NEOPLAZME

- **Karbohidratni antigen 19-9 (CA19-9)**
- Naziva se još i gastrointestinalnim kancerskim antigenom budući da ga intenzivno proizvode ćelije tumora gastrointestinalnog trakta, posebno karcinom pankreasa i bilijarnog trakta. CA 19-9 se danas smatra markerom izbora u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici karcinoma pankreasa, a veliki značaj ima i u praćenju efekta terapije. Primjena ovog tumorskog markera je ograničena na bolesnike kod kojih ne postoji oštećenje jetre jer se u tim slučajevima mogu dobiti lažno povišene vrijednosti.
- **Karbohidratni antigen CA 12-5 (CA12-5)**
- Stvara se u velikim količinama u ćelijama adenokarcinoma ovarijuma, a posebno je značajan u praćenju efekta terapije jer omogućava otkrivanje recidiva tumora znatno ranije u odnosu na druge metode.

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNNE NEOPLAZEM

- **HE4**
- Pouzdan marker rane detekcije i praćenja karcinoma ovarijuma. Normalno tkivo ovarijuma sekretuje male količine ovog proteina. Kada se ispitivanja koncentracije HE4 kombinuju sa ispitivanjem CA 125 znatno se povećava senzitivnost za detekciju karcinoma ovarijuma. Ukoliko se koriste oba markera senzitivnost iznosi 76,4% pri specifičnosti od 95%, dok ukoliko se korsiti samo CA 125 senzitivnost je 43.3% a kada se korsiti samo HE 4 72,9% .
- Visoka koncentracija HE4 sa visokom koncentracijom CA 125 u cirkulaciji ukazuje na karcinom ovarijuma, dok porast CA 125 bez porasta HE4 ukazuje na benigne promene ovarijuma. Porast HE4 bez porasta CA 125 ukazuje ili na ovarijalne ili na druge tipove karcinoma (npr. endometrijum). Ispitivanja pokazuju značaj istovremenog ispitivanja CA 125 i HE4 u diferencijalnoj dijagnozi malignih i benignih promena ovarijuma.
- **ROMA indeks (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)** se preračunava na osnovu rezultata CA 125 i HE4 i predstavlja stepen rizika za prisustvo karcinoma ovarijuma.

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNNE NEOPLAZME

- **Alfa-fetoprotein (AFP):**
- Glikoprotein. Kod zdravih osoba je prisutan samo u minimalnim količinama, ili ga nema. Maligne ćelije primarnog karcinoma jetre, embrionalni tumori testisa, ovarijuma i uterusa intenzivno sintetiziraju i proizvode AFP:
- **Karcinoembrionalni antigen (CEA):**
- Veliki broj malignih tumora proizvodi CEA i danas je najprimjenjiviji tu marker, pogotovo u praćenju terapije. od značaja je kod maligniteta pankreasa, bilijarnog sistema, kolona. Sekundarni tumori jetre također su praćeni povišenim vrijednostima CEA. Visoke vrijednosti CEA obično ukazuju na podmakli stadijum bolesti, tj na metastazirani tumor
- **Tireoglobulin:**
- Određivanje tireoglobulina kao tumorskog markera služi u dijagnostici karcinoma štitaste žlezde. Izrazito povišene vrijednosti nalaze se kod diferenciranih karcinoma, dok su kod anaplastičnog i medularnog normalne

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNNE NEOPLAZME

- **Beta 2 mikroglobulin:**
 - Koristi se u procjeni prognoze i za praćenje efekta terapije malignih oboljenja hematopoeznih organa (maligni limfom , HLL, MM)
- **Karbohidratni antigen 15-3 (CA 15-3):**
 - Koristi se u dijagnostici karcinoma dojke, gdje se u 80% slučajeva nalaze povišene vrijednosti
- **Cifra 21-1:**
 - Marker koji se koristi u dijagnostici mioinvazivnog karcinoma bešike i nemikrocelularnog karcinoma pluća
- **NSE:**
 - tumor marker čije se povišene vrednosti najčešće javljaju kod malignih ćelija pluća i neuroblasta

TUMORSKI MARKERI U DIJAGNOSTICI MALIGNNE ENOPLAZEM:

- **Karbohidratni antigen 72-4 (Ca 72-4):**
- dijagnostikovanje malignih bolesti pankreasa, želuca, kolona, dojke, ovarijuma, cerviksa, endometrijuma, žuči
- **PSA – (Prostata Specifični Antigen) :**
- za otkrivanje ranog stadijuma i praćenje karcinoma prostate
- **S-100:**
- povećana koncentracija ovog tumor markera se nalazi kod melanoma, glioma, karcinoma tiroidne žlezde i bubrega