

Anna Lempiäinen, Annukka Paju, Maija Tarkkanen ja Kristina Hotakainen

Syövän kasvainmerkkiaineet – apua diagnostiikkaan, tukea seurantaan

Syövän diagnostiikassa verestä määritettävät kasvainmerkkiaineet ovat hyödyllisiä muihin tutkimuksiin yhdistettynä, mutta diagnoosiin ei juuri koskaan päästä pelkän merkkiainemäärityksen perusteella. Viitealueella oleva merkkiainepitoisuus ei sulje pois syöpää eikä suurentunut pitoisuuskään merkitse aina syöpää. Merkkiainepitoisuuden normalisoituminen kuvastaa onnistunutta hoitoa. Seurannassa pitoisuuden muutoksella on suurempi merkitys kuin pitoisuuden absoluuttisella arvolla. Myös muut sairaudet ja tilat kuin syövät voivat aiheuttaa kasvainmerkkiainepitoisuuksien suurenemista, eikä mikään merkkiaine ole syöpäspesifinen. Eri laboratorioiden menetelmissä on huomattaviakin viitearvoihin heijastuvia eroja, joten potilaan seurannassa tulisi käyttää samaa laboratoriota. Joskus potilaan veressä esiintyy laboratoriomittausta häiritseviä tekijöitä. Jos epäily häiriötekijästä herää, kannattaa laboratorioon olla yhteydessä lisätutkimusten suunnittelemiseksi.

Syöpäkasvaimet vaikuttavat veren kasvainmerkkiaineiden esiintymiseen. Kasvain voi tuottaa tai erittää ainetta ylimäärin, tai merkkiainetta voi syntyä elimistön reagoiessa syöpäkudokseen. Kasvainmerkkiaineet ovat vakiintunut osa monen syövän diagnostiikkaa, hoitoa ja seuranta. Kasvainmerkkiaineiden tulkinnassa on syytä muistaa virhelähteiden laaja kirjo.

Syövän primaaridiagnostiikka

Diagnoosivaiheessa kasvainmerkkiaineista voi olla hyötyä hyvän- ja pahanlaatuisen kasvaimen erotusdiagnoosiin, syövän lähtökohdan selvittämisessä sekä taudin levinneisyyden ja ennusteen arvioinnissa.

Syövän lähtökohdan haarukointi. Jos potilaalla todetaan ilmeinen mutta alkuperältään epäselvä syöpä, voi usean eri kasvainmerkkiaineen paneelista olla apua jatkotutkimusten kuten kuvantamisen ja biopsioiden kohdentamisessa (1). **TAULUKOSSA** esitetään kliinikolle ohjenuoria kasvainmerkkiaineiden valintaan.

Varsin harvat merkkiaineet ovat tietyille syövälle spesifisiä, ja pitoisuudet voivat suurentua myös hyvänlaatuisten tilojen sekä monien eri syöpien yhteydessä.

Diagnoosin asettaminen ja hoitopäätösten tekeminen vaativat lähes aina biopsiavarmennuksen. Poikkeuksena on miesten kiveskasvaimien yhteydessä todettu suurentunut seerumin alfa-1-fetoproteiini (AFP)- tai istukkagonadotropiini (hCG) -pitoisuus, joka on leikkauksen aihe. Myös maksakirroosin yhteydessä merkittävästi suurentunut AFP-arvo yhdessä tyypillisten kuvantamislöydösten kanssa on vahva viite maksasolusyövästä.

Levinneisyys ja ennuste. Veren kasvainmerkkiainepitoisuus riippuu monesta kasvaimen ominaisuudesta, mutta useimmiten se on sitä suurempi, mitä enemmän kasvainkudosta on. Etäpesäkkeet ja kasvaimen suuri koko suurentavat pitoisuutta. Monessa syövässä kasvainmerkkiaineen pitoisuus diagnoosivaiheessa on ennusteellinen tekijä.

Kivessyövässä diagnoosivaiheen hCG- ja AFP-pitoisuudet ovat vakiintunut osa riskiluo-

TAULUKKO. Käytännön ohjenuoria kliinikolle kasvainmerkkiaineiden valintaan kliinisen ongelman mukaan.

Kliininen ongelma	Ensisijaiset kasvainmerkkiaineet	Laboratoriotutkimukset
Eturauhassyöpä	Prostata spesifinen antigeeni	S-PSA
Feokromosytooma	Kromogranini A, metanefriini, normetanefriini, metokityramiini	fS-CgA, S-MetNor
Gastrinooma	Gastriini	fS-Gastr
Haima-, maha- tai paksusuolisyöpä	Syöpäantigeeni 19-9, karsinoembryonaalinen antigeeni	S-CA19-9, P-CEA
Imukudossyöpä	Beeta2-mikroglobuliini	S-B2Miglo
Itusolu- tai kiveskasvain	Alfa-1-fetoproteiini, istukagonadotropiini, istukagonadotropiinin beeta-alayksikkö	S-AFP, S-hCG, S-hCG-B
Levinnyt rintasyöpä	Syöpäantigeeni 15-3, karsinoembryonaalinen antigeeni	S-CA15-3, P-CEA
Kilpirauhassyöpä	Tyreoglobuliini	S-Tygl
Krooninen lymfaattinen leukemia	Beeta2-mikroglobuliini	S-B2Miglo
Maksasolusyöpä	Alfa-1-fetoproteiini	S-AFP
Medullaarinen kilpirauhassyöpä	Kalsitoniini	fP-CT
Munasarjasyöpä	Syöpäantigeeni 12-5, ihmisen epididymaalinen antigeeni 4, tuumoriin liittyvä trypsiinin estäjä	S-CA12-5, S-HE4, S-TATI
Myelooma	Beeta2-mikroglobuliini, vapaat kevytketjut, proteiini-fraktiot	S-B2Miglo, S-IgGc-V, S-Prot-fr
Neuroblastooma	Neuronispesifinen enolaasi	S-NSE
Neuroendokriininen kasvain	Kromogranini A, hydroksi-indolyliasettaatti	fS-CgA, S-5HIAA
Pienisoluisen keuhkossyöpä	Neuronispesifinen enolaasi	S-NSE
Sappitie- tai sappirakkossyöpä	Syöpäantigeeni 19-9	S-CA19-9

kitusta, joka ohjaa hoidon suunnittelua (2). Eturauhassyövässä prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus määrittää niin ikään potilaan riskiluokitusta yhdessä TNM- ja Gleasonin luokitusten kanssa (3). Syöpäantigeeni (CA) 19-9 -pitoisuus on haiman adenokarsinoman itsenäinen ennustetekijä ja ohjaa myös hoitopäätöksiä (4). Sen pitoisuus voi esimerkiksi ennustaa radikaalileikkauksen todennäköisyyttä tilanteessa, jossa ilmeistä metastaasointia ei ole havaittu.

Erotusdiagnostiikka. Veren kasvainmerkkiaineet eivät toistaiseksi ole riittävän herkkiä tai tarkkoja, jotta niitä voitaisiin käyttää syövän seulontaan, mutta niistä voi olla hyötyä epäselvän kasvaimen pahanlaatuisuuden riskin arvioinnissa. Vatsan alueen epäselvän kasvaimen osalta munasarjasyövän riskiä voidaan arvioida CA12-5- ja HE4 (ihmisen epididymaalinen antigeeni 4) -merkkiaineita hyödyntävillä algoritmeilla (5,6). Vapaan PSA:n prosenttiosuus (%fPSA) tuo lisätietoa silloin, kun PSA-pitoisuus on ”harmaalla alueella” (7).

Ei pelkkiä kasvainmerkkiaineita. Syö-

pää sairastavan verenkiertoon vapautuu muun muassa kasvainsoluja sekä niiden DNA:ta ja RNA:ta. Tutkimalla näitä nestebiopsian avulla pyritään helpottamaan primaaridiagnostiikkaa ja karakterisoimaan tarkemmin kasvaimen ominaisuuksia. Spesifiset nukleinihappojen osoitukseen pohjautuvat tutkimukset ovat joissakin syövässä, esimerkiksi akuutissa promyelosyyttileukemiassa, olennainen osa diagnostiikkaa ja hoidon seuranta. Tässä artikkelissa emme käsittele geneettisiä merkkiaineita tai nestebiopsiaa.

Syöpäpotilaan seuranta

Merkkiainepitoisuudella voidaan arvioida primaarihoidon tehoa. Kasvaimen poiston jälkeen pitoisuuden pitää pienentyä puoliintumisajan puitteissa viitealueelle tai mittaamattomiin. Pitoisuuden suureneminen seurannan aikana viittaa vahvasti syövän uusiutumiseen ja on aihe lisätutkimuksiin.

Yksittäisen potilaan osalta pitoisuuden muutoksella on suurempi merkitys kuin absoluut-

tisella arvolla. Varmistettua vähintään 25 %:n muutosta pidetään tavallisesti merkittävänä. Viitealueella oleva merkkiainepitoisuus ei sulje pois taudin uusiutumista, etenkin jos pitoisuus on ollut pieni ennen hoitoa. Täten myös normaali mutta suureneva arvo voi merkitä taudin uusiutumista. Kertaalleen todettu suureneva pitoisuus on aina varmistettava uusintanäytteestä merkkiaineiden biologisen vaihtelun ja määrittämenetelmien mittausepävarmuuden vuoksi. Uusintanäytteen aikataulutukseen vaikuttavat potilas- ja syöpäkohtaiset tekijät. Lisäksi muut merkkiainepitoisuutta suurentavat syyt on syytä sulkea pois.

Etäpesäkkeet suurentavat tyypillisesti merkkiainepitoisuutta selvästi paikallista uusiutumista enemmän. Kasvaimen merkkiainetuotanto voi myös muuttua hoidon aikana. Tämä on melko tavallista kivessyövässä, kun kasvaimen komponentit reagoivat hoitoon eri tavoin.

Tulkinnassa huomioitavaa

Hyvänlaatuiset taudit haasteina. Merkkiaineiden viitealueet perustuvat terveiden verrokien arvoihin. Merkkiainepitoisuudet voivat suureta ilman syöpää muun muassa tulehdustautien yhteydessä. Esimerkiksi maha-suolikanavan sairauksissa monien merkkiaineiden, kuten CA19-9:n, pitoisuudet usein suurenevat, myötäilevät maksaentsyymien pitoisuuksien muutoksia ja kuvastavat kolestaasia (8). Monet tulehdukselliset tilat kuten haimatulehdus tai leikkaus voivat suurentaa pitoisuuksia. Munuaisten vajaatoiminta suurentaa useiden virtsaan poistuvien merkkiaineiden, esimerkiksi beeta2-mikroglobuliinin ja kromograniini A:n pitoisuuksia.

Herkkyys, tarkkuus ja viitealue. Suurentunut merkkiainepitoisuus johtaa usein syövän etsimiseen diagnostisilla menetelmillä. Merkkiaineen herkkyys (sensitiivisyys) kertoo, kuinka suurella osalla syöpäpotilaista määrittäminen on positiivinen ja tarkkuus (spesifisyys) kuinka suurella osalla vailla syöpää olevista löydös on negatiivinen. Epäselvissä tilanteissa suuri herkkyys on yleensä etu. Yleissääntö on, että pitkälle edenneissä syövässä merkkiaineiden herkkyys on selvästi parempi kuin paikallisissa. Merkki-

aineen raja-arvon valinta määrittelee merkkiaineen herkkyuden tarkkuuden kustannuksella. Mitä useampi syöpä halutaan havaita, sitä enemmän vääriä epäilyjä joudutaan tutkimaan.

Usein kasvainmerkkiainepitoisuudet suurenevat iän myötä. Siksi viiteryhmän oikea ikäjakauma on merkkiaineen viitealueen määrittämisessä tärkeä. Joillekin merkkiaineille, esimerkiksi PSA:lle, on luotu iän ja sukupuolen mukaiset viitearvot. Myös yhtä ainoaa viiterajaa käytetään, vaikka iän ja sukupuolen mukainen vaihtelu tunnetaankin (esimerkiksi CA15-3 ja CA19-9) (8). Muiden sairauksien vaikutus pitoisuuksiin on myös tunnettava.

Hormonitoiminnan vaikutus merkkiainepitoisuuksiin. Naisten syklinen hormonituotanto on huomioitava tiettyjen merkkiaineiden osalta. CA12-5:n pitoisuutta ei tulisi määrittää kuukautisten aikana, jolloin se saattaa olla kaksin- tai kolminkertainen. Lievästi suurentunut pitoisuus on mahdollinen myös raskauden aikana. Myös miesten sukuhormonituotanto saattaa vaikuttaa kasvainmerkkiainepitoisuuksiin. Kives- ja istukkasyövän merkkiaineena erinomaisen hCG:n pitoisuus suurenee menopaussin jälkeen sukurauhasten hormonituotannon hiipuessä. Tällöin lisääntynyt gonadotropiini vapauttajahormonin erityis kiihdyttää aivolisäkeperäistä hCG-tuotantoa. Kives- ja istukkasyövän seurannassa on syytä huomioida, että sairaus ja sen hoito saattavat johtaa hypogonadismiin sekä syövästä riippumattomaan hCG-pitoisuuden suurenemiseen (9).

Määrittämenetelmien häiriötekijät

Veressä oleva vasta-aine. Useimmat merkkiainemääritykset ovat immunokemiallisia eli niissä käytetään vasta-aineita. Jos yhden tai useamman merkkiaineen pitoisuus on suurentunut eikä kasvainta pystytä osoittamaan, saattaa potilaan veressä olla määrittämenetelmää haittaavia häiriötekijöitä (usein heterofiilisiä vasta-aineita), jotka aiheuttavat virheellisen suuren tuloksen (10). Heterofiiliset vasta-aineet ovat epäspesifisiä, ja niillä on heikko affiniteetti. Sitoutuessaan merkkiainemäärityksessä käytettäviin vasta-aineisiin ne voivat johtaa paitsi

virheellisen suureen myös virheellisen pieneen tulokseen.

Kliinisesti selittämättömien tulosten yhteydessä kannattaa pitää mielessä virheen mahdollisuus. Pyydettyessä laboratoriossa voidaan tehdä tarkistusmääryksiä, joiden avulla epäspesifiset häiriötekijät voidaan mahdollisesti sulkea pois. Laboratorion keinovalikkoon voivat kuulua muun muassa näytteen esikäsittely heterofiilisiä vasta-aineita sitovalla reagenssilla ennen analyysia tai näytteen analysointi vaihtoehdoisella eri vasta-aineita hyväksi käytävällä määritysmenetelmällä. Epäspesifisten immunologisten häiriötekijöiden lisäksi spesifiset vasta-aineet kuten autovasta-aineet voivat vaikeuttaa tulkintaa. Esimerkiksi tyreoglobuliinin vasta-aineet saattavat häiritä sen määrittystä, jolloin kilpirauhassyöpöpotilaan seurannassa voidaan saada virheellisen pieniä tai suuria tuloksia käytetyn menetelmän mukaan.

Biotiini-ravintolisien on osoitettu häiritsevän osaa immunokemiallisista määritysmenetelmistä, mukaan lukien osaa kasvainmerkkiainemäärytyksistä. Häiriön syntyminen edellyttää 5–10-kertaisia annoksia tavanomaisiin monivitamiinivalmisteannoksiin verrattuna. Niitä on kysien ja hiusten hyvinvointia lisäävinä markkinoituissa valmisteissa. Biotiinin suuriannoksinen käyttö on hyvä tauottaa 1–2 vuorokautta ennen näytteenottoa.

Laboratoriomenetelmien erot. Eri määritysmenetelmien tulokset voivat poiketa toisistaan selvästi sekä tulostasonsa että kliinisen osuvuutensa osalta. Potilaan seurannassa tulisi siis pyrkiä saman menetelmän käyttöön. Jos laboratorio vaihtaa menetelmää, on klinikoja syytä informoida muutoksesta. Suositeltavaa on, että laboratorio tekee lisäksi määrytykset rinnakkain vanhalla ja uudella menetelmällä riittävän kauan, jotta klinikko voi arvioida potilaskohtaisen tulostasomuutoksen.

Kliinikon tärkeimmät kasvainmerkkiaineet

AFP:n pitoisuus suurenee hepatosellulaarisessa karsinoomassa 70–80 %:lla potilaista ja eiseminoomakivessyövissä noin puolella. Myös naisten itusolusyövät tuottavat usein AFP:tä.

Ydinasiat

- ▶ Kasvainmerkkiaineet täydentävät syövän diagnostiikkaa ja seurantaa.
- ▶ Yksinään kasvainmerkkiainepitoisuuksien määrittäminen riittää diagnosiin vain harvoin.
- ▶ Kasvainmerkkiaineiden virhelähteet on syytä muistaa.
- ▶ Potilaan seurannassa tulisi ideaalitilanteissa käyttää samaa laboratoriota.

Pitoisuus on usein suurentunut myös muiden maksasairauksien yhteydessä, etenkin kirroosissa sekä joskus maksan etäpesäkkeiden vuoksi. Raskaus suurentaa pitoisuutta.

Beeta2-mikroglobuliini (B2Miglo) suurenee non-Hodgkin- ja Hodgkinin lymfoomissa, kroonisessa lymfaattisessa leukemiassa, myeloomassa ja plasmasytöomassa. Pitoisuuden suureneminen heijastaa soluproliferaatiota ja korreloi kasvainmassan määrään. B2Miglo erittyy munuaisten kautta, ja sen pitoisuus suurenee herkästi munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Myös tulehdus- ja autoimmuunitaudit voivat suurentaa sen pitoisuutta.

CA12-5 on erityisen hyvä merkkiaine eisusinoottisessa munasarjasyövässä ja munanjohdinsyövässä sekä melko hyvä musinoottisessa munasarjasyövässä, kohdun limakalvon syövässä ja kohdunkaulan adenokarsinoomassa. Merkkiainepitoisuus vaihtelee kuukautiskierron aikana ja on suurimmillaan sen ensimmäisinä ja viimeisinä päivinä. Myös esimerkiksi gynekologiset tulehdukset, eräät maha-suolikanavan syövät ja askites voivat suurentaa pitoisuutta.

CA15-3 on paras rintasyövän merkkiaine. Pitoisuus on suurentunut 10–15 %:ssa levinneisyysasteiden I–II rintasyövästä, mutta 50–70 %:ssa levinneisyysasteiden III–IV rintasyövästä. Lisäksi esimerkiksi maksasairaudet ja kolestaasi voivat suurentaa pitoisuutta.

CA19-9 on ensisijaisesti haiman adenokarsinooman merkkiaine, joka toimii myös itsenäisenä ennustetekijänä, sekä tärkeä sappitiesyö-

vän merkkiaine. Se on hyödyllinen myös näiden potilaiden seurannassa. Se voi olla avuksi myös muissa gastrointestinaalisissa syöväissä, joissa käyttöalue on samankaltainen kuin karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA). CA19-9 on CEA:ta herkempi merkkiaine haima-, maha- ja sappitiesyövässä, kun taas paksusuolisyövän yhteydessä CEA-pitoisuus on useammin suurentunut. Pitoisuus voi olla suurentunut myös hyvänlaatuisten tautien, muun muassa maksasairauksien, kolestaasin, haimatulehduksen ja suolistosairauksien yhteydessä (8). CA19-9 on rakenteeltaan Lewis-veriryhmäantigeenin kaltainen glykoproteiini. Veriryhmältään Lewis-negatiivisilla henkilöillä, joita on 5–10 % väestöstä, sitä ei muodostu syövänkään yhteydessä.

CEA:ta esiintyy useissa adenokarsinoomissa sekä normaalissa paksusuoleessa. CEA on adenokarsinoomien yleismerkkiaine ja edelleen paras paksusuolisyövän merkkiaine. Tupakoivilla sen pitoisuus seerumissa on lievästi suurentunut ja viitealueen yläraja noin kaksinkertainen tupakoimattomiin verrattuna. Leikkausta edeltävällä CEA-pitoisuudella on ennustearvoa paksusuolisyövässä.

HE4 on herkkä merkkiaine epiteliaalisessa munasarjasyövässä, jossa sillä on myös itsenäinen ennustearvo (11). Noin puolet munasarjasyövästä, jotka eivät tuota CA12-5:tä, tuottavat HE4:ää, ja jompikumpi merkkiaine on suurentunut yli 90 %:ssa tapauksista. HE4-pitoisuus voi suurentua myös muiden syöpien, kuten ruoansulatuskanavan syöpien, sekä sydämen ja munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

hCG. Trofoblastikasvaimet tuottavat käytännössä aina hCG:tä, ja se on luotettava rypäleraskauden sekä istukkasyövän merkkiaine. hCG koostuu alfa- ja beetaketjusta. Syövässä hCG:n alayksiköiden tuotanto voi häiriintyä, jolloin muodostuu ylimäärin vapaata beeta-alayksikköä (hCGB). Trofoblastikasvaimissa suuri hCGB/hCG-suhde on merkki pahanlaatuisuudesta. Noin 50 %:ssa ei-seminoomakivessyövästä hCG- ja hCGB-pitoisuudet suurenevat, ja pitoisuus ohjaa hoidon suunnittelua (2,12). Seminoomassa hCG on harvemmin suurentunut, mutta vapaa hCGB-pitoisuus suurenee noin 40–50 %:lla potilaista.

Seurannassa käytetään hCG-pitoisuuden lisäksi vapaan hCGB-alayksikön pitoisuuden määrittystä, koska sen viitevälin alaraja on selvästi pienempi kuin hCG-pitoisuuden, ja lievästi suurentunut hCGB-pitoisuus voi jäädä havaitsematta molempia mittaavassa totaali-hCG-määrittelyssä (13). hCGB-pitoisuus saattaa suurentua muissakin syöväissä (esimerkiksi haima- ja rakkosyöpä). Molemmat alayksiköt ovat joskus suurentuneita neuroendokriinisissa kasvaimissa. Esimerkiksi hypogonadismi voi suurentaa hCGB-pitoisuutta.

Kalsitoniini (CT) on peptidihormoni, joka erittyy kilpirauhasen parafollikulaari- eli C-soluista. Sitä käytetään medullaarisen kilpirauhasyövän diagnostiikkaan ja hoidon seurantaan sekä MEN 2:n (tyypin 2 multipplei endokriininen neoplasia) yhteydessä. CT-pitoisuus voi suurentua esimerkiksi akuutissa haimatulehduksessa.

Kromograniini A (CgA). Kromograniineja esiintyy endokriinisissa ja neuroendokriinisissa kudoksissa. CgA-määrittystä käytetään feokromosytooman ja neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikassa sekä hoidon seurannassa. Virhelähteitä on useita, esimerkiksi protonipumpun estäjien arvoa suurentava vaikutus sekä sydämen ja munuaisten vajaatoiminta.

Neuronispesifinen enolaasi (NSE) on herkkä neuroblastooman merkkiaine, ja sen pitoisuus on suurentunut yli 90 %:ssa tapauksista. Pitoisuus on usein suurentunut myös pienisoluisessa keuhkokarsinoomassa ja haiman neuroendokriinisissa syöväissä. NSE-pitoisuus suurenee myös aivovaurion yhteydessä. Hemo-lyysi suurentaa virheellisesti pitoisuutta.

PSA:ta erittyy pieniä määriä terveestä eturauhasesta, ja sen pitoisuus kuvastaa eturauhasen kokoa. Eturauhassyövän yhteydessä pitoisuus suurenee herkästi, mutta ilmiö ei ole syöpäspesifinen (Murtola ja Taari tässä numerossa). PSA-pitoisuus suurenee myös eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun ja prostatiitin yhteydessä. PSA:n syöpäspesifisyyttä voidaan parantaa määrittämällä vapaan PSA:n suhde kokonais-PSA-pitoisuuteen (free/total PSA eli F/T). Pieni F/T-suhde liittyy syöpään ja suuri hyvänlaatuiseseen hyperplasiaan (7). Eturauhassyövän todennäköisyyden arviointiin on ke-

hitetty myös paneeleja, joissa merkkiainetieto yhdistyy geneettisiin tutkimuksiin ja kliinisiin taustatietoihin. Suomessa kliiniseen käyttöön on saatavissa Stockholm3-testi (14).

Onnistuneen prostatektomian jälkeen PSA-pitoisuus pienenee mittaamattomaksi viikkojen kuluessa. Sädehoidon jälkeen pitoisuus pienenee hitaasti ja jää mitattavaksi, koska eturauhaskudos tuhoutuu vain osittain. Ennuste on sitä parempi, mitä nopeammin ja mitä vähäisemmäksi pitoisuus pienenee. Sekä prostatektomian että sädehoidon jälkeen PSA-pitoisuuden suureneminen uudelleen on vahva viite taudin uusiutumisen nopea suureneminen viittaa nopeasti kasvavaan syöpään ja huonompaan ennusteeseen.

Squamous cell carcinoma -antigeenin (SCC-Ag) pitoisuus suurenee eri elimistä peräisin olevien levyepiteelikarsinoomien yhteydessä. Kohdunkaulan levyepiteelisyövässä pitoisuus on suurentunut noin 60 %:lla potilaista, mutta intraepiteeliaalisessa neoplasiassa pitoisuus ei yleensä suurene. Pitoisuus voi suurentua psoriaasin ja vaikeiden tulehdustautien yhteydessä.

Tuumoriin liittyvän trypsiinin estäjän (TATI) pitoisuus suurenee 80–90 %:lla edennyttä musinootista munasarjasyöpää sairastavista (15).

Tyreoglobuliini vain kilpirauhasen solujen tuottamana on hyvä merkkiaine follikulaarisen

ja papillaarisen kilpirauhassyövän seurantaan. Immunokemiallinen määritysmenetelmä on kuitenkin häiriöaltis, sillä näillä potilailla esiintyy usein tyreoglobuliinivasta-aineita, jotka saattavat aiheuttaa vääriä, tavallisimmin liian pieniä tuloksia. Tästä syystä tyreoglobuliinimäärityksen yhteydessä määritetään rutiinimaisesti myös tyreoglobuliinivasta-aineet ilman erillistä pyyntöä. Onnistuneen leikkaushoidon jälkeen pitoisuus pienenee usein mittaamattomiin, ja pitoisuuden suureneminen viittaa syövän uusiutumiseen. Myös hypertyreoosi, tyreoidiitin alkuvaihe, ei-toksinen struuma ja kilpirauhasleikkaus suurentavat pitoisuutta.

Lopuksi

Kasvainmerkkiaineenkenttä on laajentunut, ja etenkin DNA-pohjaiset syöpämerkkiaineet ovat olennainen osa syöpien diagnostiikkaa ja seuranta. Syöpien diagnostiikan ja hoidon monialainen kehitys sisältää muun muassa molekyyliogeneettisen karakterisoinnin, nestebiopsioiden monet mahdollisuudet ja monipuolisen modernin kuvantamisen. Tästä huolimatta tavanomaiset, verestä määritettävät proteiini-pohjaiset kasvainmerkkiaineet ovat pitäneet pintansa ja ovat edelleen osa monen syövän diagnostiikkaa sekä seuranta. ■

ANNA LEMPIÄINEN, LT, erikoislääkäri

Kliininen kemia, HUSLAB/HUS Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

ANNUKKA PAJU, FT, dosentti, sairaalakemisti

Kliininen kemia, HUSLAB/HUS Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto

MAIJA TARKKANEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon

erikoislääkäri, kliinisen onkologian dosentti

Yliääkäri, Fimea ja Helsingin yliopisto

KRISTINA HOTAKAINEN, LT, kliinisen kemian dosentti

Laboratoriosektorin johtaja, Mehiläinen Oy

Kliininen opettaja, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Anna Lempiäinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy, Koulab Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Thermo Fisher Scientific Oy (Finnish-Baltic Joint Meeting on Autoimmunity and Allergy)), hankkeet (Käypä hoito-työryhmä, Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti)

Annukka Paju: Luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy)

Maija Tarkkanen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Novartis, Bayer, Etelä-Suomen Syöpäyhdistys), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis), luottamustoimet (Liikenne- ja potilasvahinkolautakunnan asiantuntija, EMA Scientific Advisory Group in Oncology kutsuttu asiantuntija, EMA Committee for Advanced Therapies varajäsen, Sakari Mustakallion rahaston palkintolautakunnan jäsen), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus: Tale Verum Oy, Oriola, Revenio)

Kristina Hotakainen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Mehiläinen Oy, Koulab Oy), luottamustoimet (Suomen kliinisen kemian erikoislääkäriyhdistys, Suomen lääkäriiliton kliinisen kemian alaosaston, SLL:n nimeämä laboratoriolääketieteen edustaja Suomesta UEMS:ssä), hankkeet (NorDcaP eturauhassyövän diagnostiikan kehityshanke, GeneRISK-covid), muut sidonnaisuudet (Metropolia amk)

KIRJALLISUUTTA

1. Suonpää P, Nevala R, Beule A, ym. Lähtökohdaltaan tuntematon syöpä. *Duodecim* 2019;135:838–46.
2. EAU Guidelines. Testicular Cancer. <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, ym. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71:618–29.
4. Luo G, Jin K, Deng S, ym. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, julkaistu verkossa 19.8.2020. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188409.
5. Moore RG, Brown AK, Miller MC, ym. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402–8.
6. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, ym. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*, julkaistu verkossa 27.3.2019. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.
7. Catalona W, Partin A, Slawin K, ym. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542–7.
8. Hotakainen K, Tanner P, Alfthan H, ym. Comparison of three immunoassays for CA 19-9. *Clin Chim Acta* 2009;400:123-7.
9. Lempiäinen A, Hotakainen K, Blomqvist C, ym. Increased human chorionic gonadotropin due to hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. *Clin Chem* 2007;53:1560–1.
10. Emerson JF, Lai KK. Endogenous antibody interferences in immunoassays. *Lab Med* 2013;44:69–73.
11. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, ym. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100:1315–9.
12. Lempiäinen A, Stenman U-H, Blomqvist C, ym. Free b-subunit of human chorionic gonadotropin in serum is a diagnostically sensitive marker of seminomatous testicular cancer. *Clin Chem* 2008;54:1840–3.
13. Hotakainen K, Ljungberg B, Haglund C, ym. Expression of the beta-subunit of human chorionic gonadotropin in renal cell carcinoma: Prognostic study on tissue and serum. *Int J Cancer* 2003;104:631–5.
14. Ström P, Nordström T, Aly M, ym. The Stockholm-3 model for prostate cancer detection: algorithm update, biomarker contribution, and reflex test potential. *Eur Urol* 2018;74:204–10.
15. Paju A, Vartiainen J, Haglund C, ym. Expression of trypsinogen-1, trypsinogen-2, and tumor-associated trypsin inhibitor in ovarian cancer: Prognostic study on tissue and serum. *Clin Cancer Res* 2004;10:4761–8.