

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" – СКОПЈЕ  
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ



Антонио Кирков

ПРИЛОГ КОН КЛИНИЧКАТА УПОТРЕБА НА  
ТУМОРСКИ МАРКЕРИ КАЈ ОРАЛНИОТ КАРЦИНОМ

магистерски труд

Скопје, 2006

УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" – СКОПЈЕ  
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ



Република Македонија  
Универзитет Св. Кирил и Методиј во Скопје  
Стоматолошки факултет - Скопје  
Инвентарен број 67  
Сигнатура M

Антонио Кирков

ПРИЛОГ КОН КЛИНИЧКАТА УПОТРЕБА НА  
ТУМОРСКИ МАРКЕРИ КАЈ ОРАЛНИОТ КАРЦИНОМ

магистерски труд

Скопје, 2006

## **ПРЕДГОВОР**

---

Со особено задоволство му изразувам голема благодарност на мојот ментор Проф. д-р Славе Наумовски за подршката, помошта и советите во создавањето на овој магистерски труд.

Благодарност до моите колеги од Клиниката за хирургија на лице, вилици и врат – максилофацијална хирургија – Скопје, за вкупната помош, особено за собирањето материјал за обработка.

Се заблагодарувам на моите пријатели д-р Маја Димировска, дипл. биох. Сашка Домазетовска, д-р Климент Стефановски и д-р Соња Тројачанец-Пипонска, за советите и помошта околу туморските маркери.

Особена благодарност чувствувам кон другар ми д-р Горан Весов за посебноста на неговите совети и за неговото трпение.

За подршката и верувањето во мене - благодарност на моите најблиски.

АВТОРОТ

Содржина	i
1. Вовед	1
1.1. Поим и епидемиологија на оралниот карцином	1
1.2. Етиологија и патогенеза на оралниот карцином	5
1.3. Класификација на оралниот карцином	9
1.4. Дијагноза на оралниот карцином	11
1.5. Туморски маркери – општ дел	12
1.6. Туморски маркери – посебен дел	17
2. Цели на трудот	22
3. Материјал и методи	23
3.1. Материјал	23
3.2. Лабораториски методи	25
3.3. Статистички методи	27
4. Резултати	28
5. Дискусија	53
6. Заклучоци	57
7. Апстракт	58
8. Abstract	59
9. Библиографија	60

## **1. ВОВЕД**

### **1.1. Поим и епидемиологија на оралниот карцином**

Терминот орален карцином, широко интерпретиран, го означува секој карцином во усната шуплина, било тој да е примарен или секундарен. Повеќето од оралните карциноми ретко се јавуваат. Единствен исклучок е планоцелуларниот карцином кој се јавува често и кој доволно преовладува за оправдано да се нарече "орален карцином". Преку 90%<sup>22</sup> од оралните карциноми се примарни планоцелуларни карциноми кои потекнуваат од слузницата на устата, најчесто на јазикот и подот на устата<sup>65</sup>, а според Mendelson тој процент е дури 97% (цитат по Štajner<sup>2</sup>, 1988).

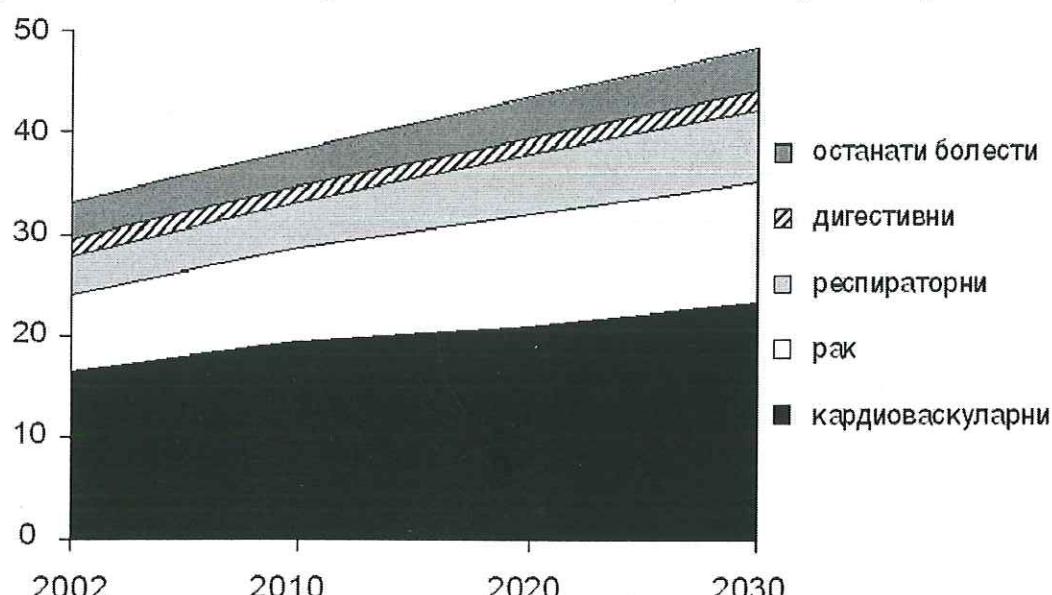
Горната и долната усна се составен дела на усната празнина, но разликата од клинички аспект помеѓу планоцелуларниот карцином на усна и планоцелуларниот карцином со интраорална локализација е толку значајна, што е причина да се говори за два различни енитета, односно наложува да се прави дистинкција на карцином на усна и орален карцином.

Затоа, кога се збори за орален карцином, се претпоставува дека тоа се однесува на планоцелуларен карцином со интраорална локализација, освен ако не се назначи поинаку.

Според СЗО, во групата на возраст-специфичните заболувања, после болестите на кардиоваскуларниот систем, малигните заболувања имаат втора по големина стапка на морталитет и проекциите до 2030 г. покажуваат дека тоа место ќе го задржат<sup>12</sup>.

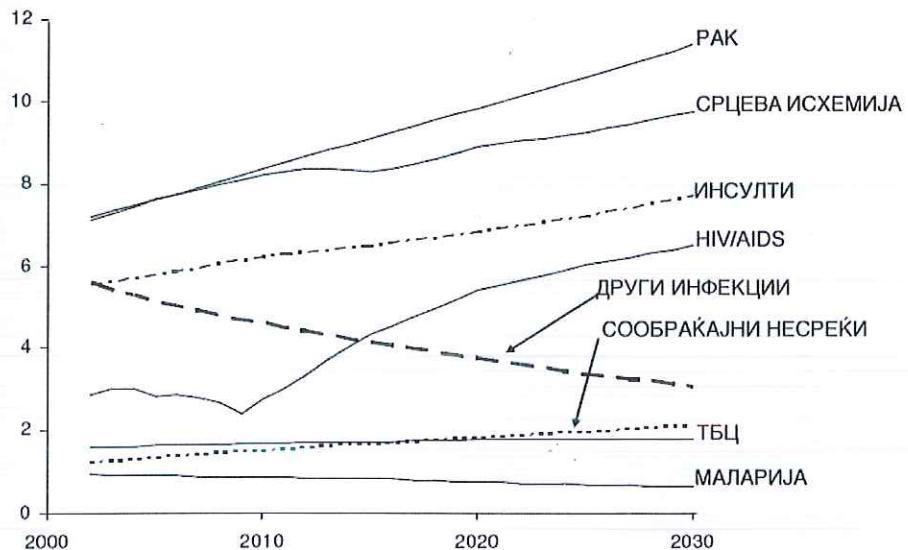
Графикон 1.1. Основни проекции на смртни случаи во групата на возраст-специфични заболувања, свет, 2002-2030 г. (во милиони).

Адаптирано по Mathers CD, Loncar D: Updates projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. World Health Organization, Oct.2005:3



Графикон 1.2. Проектирани трендови на смртни случаи од одредени причини, свет, 2002-2030 г. (во милиони).

Адаптирано по Mathers CD, Loncar D: Updates projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030: data sources, methods and results. World Health Organization, Oct.2005:6

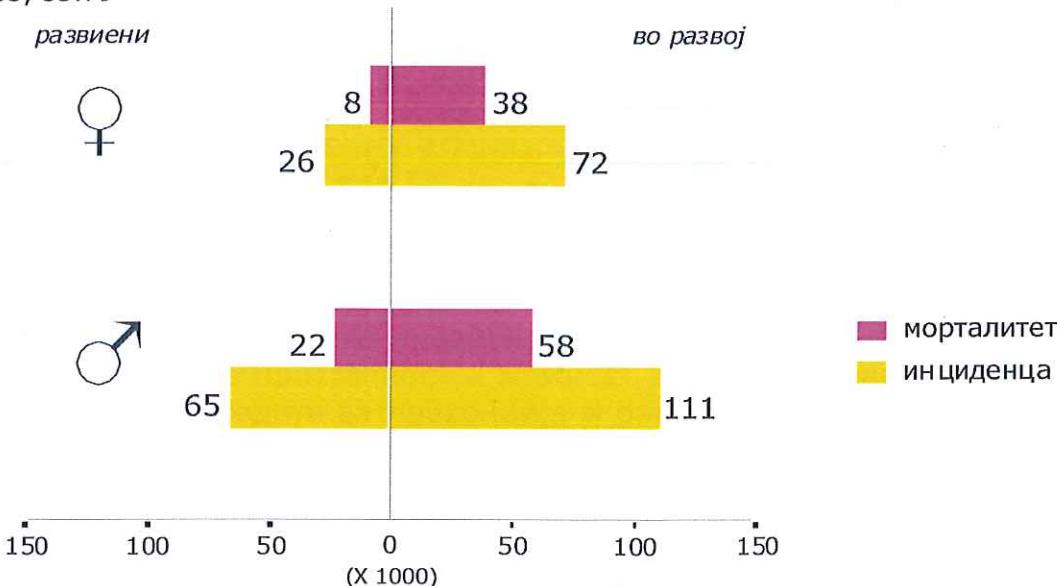


Апроксимативно 4% од сите ракови и 2% од сите смртни случаи од рак припаѓаат на оралниот карцином<sup>86</sup>.

Како најчеста неоплазма на глава и врат, со годишна инциденца од 300 000<sup>45</sup> нови случаи, оралниот карцином е шести<sup>15,55</sup> по фреквентност рак во светски рамки. Во 2002 г. регистрирани се 274 000 случаи со орален карцином од кои скоро 2/3 се мажи<sup>61</sup>.

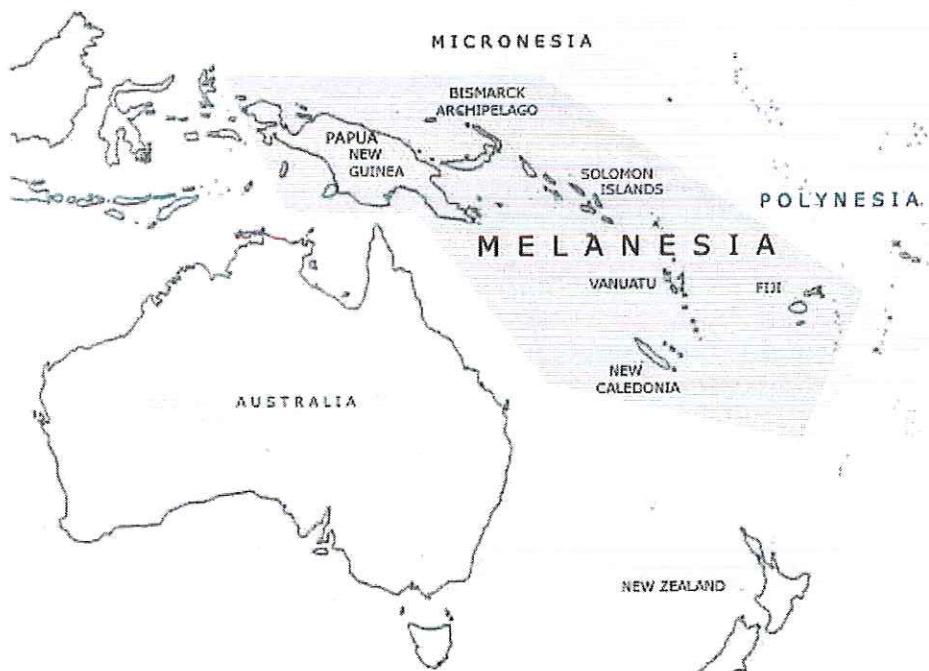
Графикон 1.3. Број на нови случаи (инциденца) и смртни случаи (морталитет) со орален карцином во 2002 г. Податоците се дадени во илјади, за развиени земји и земји во развој, по пол.

Адаптирано по Parkin DM, Bray F, Ferlay J; Pisani P; Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:79



Инциденцата покажува забележителни географски варијации. Оралниот карцином е многу почет во земјите во развој отколку во развиените земји. Тоа, веројатно се должи на разликите во употреба на тутунот и алкохолот и фактори како што се оралната хигиена, исхраната и општата отпорност<sup>22</sup>. Област во светот со највисока инциденца на орален карцином е Меланезија (сл.1) (31,5/100000 за мажи и 20,2/100000 за жени).

Слика 1. Меланезија (адаптирано по [www.uog.ac.pg/glec/thesis/ch1web/ch1.htm](http://www.uog.ac.pg/glec/thesis/ch1web/ch1.htm) од 11.10.2006)



Процентот за мажи е висок во јужна Азија (12,7/100000), западна Европа (11,3/100000), јужна Европа (9,2/100000), а кај жени тој е релативно висок во јужна Азија (8,3/100000). Овие показатели ја рефлектираат преваленцијата на специфични ризик-фактори, како употребата на тутун/алкохол во западна и јужна Европа, и цвакањето на бетел тутун во јужна Азија и Меланезија<sup>61</sup>. Во јужна и југоисточна Азија концентрирани се 58%<sup>33</sup> од сите светски случаи со орален карцином а во Индија овој карцином е најчеста малигна неоплазма (20-30%)<sup>86</sup>. Податоците од САД и Велика Британија покажуваат дека постојат етнички и расни разлики на инциденцата во самите држави<sup>68</sup>, најверојатно заради генетска предиспозиција и/или социо-економските фактори како што се пристапност и можност на здравствена заштита и лимитираност на методите за превенција и рана детекција на оралниот карцином. Кај американската популација од црна раса овој карцином е четврти по фреквентност карцином<sup>73</sup>.

Според Sol Silverman<sup>73</sup>, 2001, и Parkin<sup>61</sup>, 2005, соодносот мажи - жени со орален карцином на светско ниво изнесува ~1,8:1, при што во одредени региони тој се движи од 1,3:1 до 2,1:1<sup>86</sup>.

Во однос на возраста тоа е болест на постари лица. При дијагностицирање на болеста 95% од пациентите се над 40 годишна возраст, а средна возраст се 60-тите години од животот (мажи - 63,5 год.; жени - 60,6 год.)<sup>86</sup>.

Петгодишното преживување, помало од 50% е меѓу најниските за повеќето карциноми и се нема зголемено повеќе од две декади<sup>55,45</sup>.

## **1.2. Етиологија и патогенеза на оралниот карином**

---

Карциномот е генско пореметување на соматските ткива во кои оштетените гени не успеваат правилно да ја контролираат клеточната пролиферација. Тој се појавува кога клетките почнуваат да растат неконтролирано и инвазивно<sup>64</sup>.

Во човечкиот геном постојат различни типови на гени што го контролираат клеточниот раст преку многу систематичен, прецизен пат. Кога гените се променети-мутирани, грешката во нивниот ДНК код може да биде причина тие да не функционираат правилно. Акумулацијата на бројни мутации на различни типи гени во специфична група на клетки создава можност за малигни промени. Мутациите може да се:

- Наследни (хередитарни) мутации - се пренесуваат од родител; може да бидат пренесени од генерација на генерација; присутни се во сите клетки на телото вклучително и репродуктивните; причина се за 5-10% од сите малигни тумори.
- Стекнати мутации - настануваат кога ДНК во клетката се променува во тек на животот; не се наследни и не се пренесуваат генерациски бидејќи ги нема во репродуктивните клетки; започнуваат во една клетка на телото и се наоѓаат само во потомството (клетки ќерки) на таа клетка - туморските клетки; причина се за повеќето малигни тумори.

Важно е да се предочи, дека мутациите во нашите клетки се случуваат цело време. Вообично, нашите гени ги препознаваат и ги поправаат (рапарираат) неправилностите<sup>64</sup>. Ако тоа не се случи, клетката започнува процес на програмирана клеточна смрт - апоптоза (apoptosis).

Етиологијата и патогенезата на оралниот карцином како и кај поголемиот број на малигни тумори е непозната, но тековните сознанија зборуваат за мултикаузалност. Познати се повеќе фактори кои влијаат на патогенезата на болеста кои во литературата се среќаваат како ризик фактори за развој на орален карцином, кои може да се поделат на надворешни и внатрешни фактори<sup>21</sup>.

### **Внатрешни фактори**

Сите внатрешни фактори кои се вклучени во развојот на оралниот карцином се **генетски** фактори.

**Наследни предиспозиции.** Индивида со наследна предиспозиција за канцер е личност со зголемена можност/веројатност за развој на канцер преку пренесени гени. Овие гени ги прават соматските клетки поосетливи на опкружувачките фактори (пр.тутун), и оттаму промена на нормалните клетки во канцерски клетки

**Онкогени** се мутирани форми на прото-онкогените. Прото-онкогените се вклучени во нормалната регулација на клеточниот раст, забрзувајќи ја клеточната делба и диференцијација. Кога прото-

онкогените мутираат во онкогени, нормалните клетки растат надвор од контрола, се делат пребрзо и ваквиот аберантен раст може да е причина за карцином<sup>21</sup>. Откога тие ке промовираат клеточен раст и пролиферација, нивната нерегулирана активност овозможува континуирана стимулација за клеточна делба. Карактеристика на онкогените е што тие се постојано вклучени ("turned on") или се активни кога тоа не треба да се<sup>64</sup>. Онкогените најчесто настануваат поради стекнати мутации и карциномите предизвикани од онкогените не се наследуваат. Денес се признати повеќе од 100 онкогени.

**Тумор супресорски антигени** се гени што го забавуваат или стопираат клеточното делење, ги поправаат/репарираат ДНК грешките и им "соопштуваат" на клетките кога да умрат (апоптоза или програмирана клеточна смрт). Нормалните тумор супресорски гени всушност се анти-тумор гени. При мутации на тумор супресорските антигени, клетките растат надвор од контрола што може да води до карцином. Спротивно на онкогените, причината за карцином е што тумор супресорските антигени се неактивни ("turned off")<sup>64</sup>. Абнормалностите кај тумор супресорските антигени може да се, како поради хередитарни, така и поради стекнати мутации. Идентификувани се околу 30 тумор супресорски антигени

Онкогените и тумор супресорските гени се двата главни типа на гени што денес се признати дека имаат улога кај оралниот карцином.

### Надворешни фактори

**Тутун.** Употребата на тутунот и алкохолот се најважните ризик фактори за развој на орален карцином. Тие содржат супстанци кои се карциногени или потпомагаат карцином.

Податоците за поврзаноста меѓу оралниот карцином и пушењето произлегуваат од многу епидемиолошки испитувања а меѓу нив се и CPS I и CPS II (Cancer Prevention Study), кои се најголеми епидемиолошки испитувања било кога спроведени. Проценките за поврзаноста на оралниот карцином со пушењето се прилично конзистенти и високи, и главно се рангирали од 75% до 90%. Според CPS II, пушењето цигари претставува многу висок ризик фактор за развој на орален карцином, дури повисок отколку за белодробен карцином<sup>26</sup>.

Општо земено, употребата на тутун во сите негови форми - пушење, цвакање и шмркање, е најчест етиолошки ризик фактор за развој на орален карцином<sup>8,18</sup>. Ризикот за развој на орален карцином директно е поврзан со интензитетот од употребата на тутун - пушачи со над 20 испушени цигари дневно имаат 6 пати зголемен ризик за развој на болеста споредено со непушачи<sup>25,41</sup>. Испитувањата покажуваат дека ризикот за орален карцином се намалува за 50% после 3-5 години апстинирање од пушење, а после 10 или повеќе години, ризикот е редуциран скоро на 1<sup>23</sup>. Оралниот карцином ретко се скрекава кај непушачи<sup>42</sup>.

Хемиските анализи на чадот од цигарите покажуваат дека тој содржи над 4000 различни конституенти од кои некои се фармаколошки активни, токсични, мутагени или карциногени. Исто така и супстанците во тутунот за џвакање го привлекуваат вниманието како карциногени. Така, NNN (*N'-nitrosonornicotine*) и NNK (*4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone*) кои припаѓаат на TSNAs (*tobacco-specific N-nitrosamines*) соединенија, се јаки карциногени за животните, способни да предизвикаат малигни тумори во оралната празнина. Тие две соединенија кои се најдени и во димот и во тутунот за џвакање, како и PAHs (*Polynuclear aromatic hydrocarbons*) кој е идентификуван во димот, изгледа имаат главна етиолошка улога кај оралниот карцином<sup>30</sup>. Овде треба да се спомне џвакањето бетел со кое се објаснува високата инциденца на орален карцином во Азија каде оваа појава е многу рашириена<sup>44</sup>.

**Алкохол.** Сите три форми на алкохол (вино, пиво и жесток пијалок) се поврзни со оралниот карцином<sup>32</sup>. Испитувањата во кои употребата на алкохол е најдена како фактор во оралната карциногенеза, покажуваат дека значајна е количината на конзумирање алкохол<sup>58</sup>. Merletti<sup>50</sup>, 1989, заклучува дека значајно зголемен ризик постои само ако просечната дневна количина е над 120 g алкохол.

Одредени метаболити на алкохолот (ацет-алдехид и супероксид) се мутагени и тие може да се создадат под дејство на микрофлората. Ниското ниво на орална хигиена кое така често се сретнува кај пациентите со орален карцином, обезбедува идеален медиум за таква хемиска реакција. Сепак ваквата конверзија на алкохолот во директен карциноген во устата е претпоставка и треба да се има предвид фактот дека не е докажано дека алкохолот е карциноген *per se*<sup>21</sup>.

**Тутун и алкохол.** Употребата на комбинација - алкохол и тутун, има синергистички ефект и значајно го зголемува ризикот за орален карцином<sup>18</sup>. Blot<sup>7</sup>, 1988, посочува ваква употреба кај 3/4 од пациентите со орален карцином во САД. Chandran<sup>11</sup>, 2005, пресметал дека кај консументите на алкохол и тутун, веројатноста за развој на орален карцином е 10 пати поголема во споредба со тие кои не консумираат ниедно.

**Хронична иритација.** Хронична иритација од скршени заби, оштри и рапави дентални реставрации, полнења и протези, се смета за можна причина за оралниот карцином. Иако во литературата овие состојби редовно се неведуваат како можни причинители за развој на оралниот карцином, сепак, многу малку истражувања се спроведени кои ја испитувале поврзаноста на овие состојби со оралниот карцином, а уште помалку постојат податоци кои ја потврдуваат таа поврзаност<sup>46,82</sup>.

Последните истражувања на експериментален модел од Perez<sup>62</sup>, 2005, покажуваат дека OCTU (*Oral chronic traumatic ulcer*) сам неможе да предизвика развој на тумор и заклучуваат дека истиот може го зголемува ризикот за малигна трансформација кај пациенти со субклиничка туморска иницијација.

**Вируси.** Пред две децении првпат е изнесен податокот за присуството на вирусна нуклеинска киселина кај оралниот карцином а со тоа и претпоставката за вирусно инволвирање во етиопатогенезата кај оралниот карцином<sup>67</sup>.

Податоците од испитувањата за врска помеѓу оралниот карцином и вирусна инфекција, најчесто ги посочуваат *herpes simplex virus*, *Epstein-Barr virus*, и особено *human papillomavirus* (HPV16 и HPV18)<sup>7,14,31,53,69</sup>.

Вирусите се интегрираат (дел од вирусот) во геномот на домаќинот преку интеракција со неговите онкогени и тумор супресорски гени. Фактите како: антителна реакција кон HPV, детектирана HPV-DNA во тумори, како и со *in situ* хибридизација наоѓањето на HPV само во туморно и премалигно ткиво а не и во околна нормална слузница<sup>9,67</sup>, сугерираат за причинска врска со HPV.

HPV 16/E5 генот може да индуцира малигна трансформација во епителните клетки, веројатно преку зголемување на медијаторот на факторот за раст. Продуктите на E6 и E7 гените од HPV16 и HPV18, делуваат како онкопротеини кои преку интеракција со клеточно апоптотичниот протеин на домаќинот, промовираат негова елиминација<sup>87</sup>. Губењето, за возврат го отстранува инхибиторното влијание врз клеточниот циклус.

Истражувањата покажуваат дека HPV-DNA е детектирана приближно во 50% од оралните карциноми<sup>1,9,17,35,52,85</sup>. Типот HPV16 е застапен во најголем процент, следува HPV18, додека останатите онкогени HPV се ретки. Најчест тип кај гениталниот карцином е HPV16, кој исто така е најчест кај оралниот карцином, но контрадикторни се податоците за поврзаноста на HPV16 кај оралниот карцином со бројот на сексуални партнери и/или со практикувањето оро-гениталенекс. Интересни се податоците од туморските биопсии дека HPV-DNA поретко се детектира меѓу пушачите, и високо преовладува кај лица кои никогаш непушеле (100%) и никогаш не пиеле (68,8%)<sup>29,79</sup>.

Денес, 20 години од претпоставката за вирусно инволвирање, веќе се употребува терминот HPV-DNA карциноми кои прават етиолошки различна субгрупа кај оралните карциноми<sup>29,79</sup>.

Врз основа на досегашните истражувања, се претпоставува дека постојат два вида карциногенеза кај планоцелуларните карциноми на главата и вратот: еден, каде карциногенезата е промовирана од фактори на околината (пр. пушење и консумирање алкохол) и втор, каде карциногенезата е промовирана од инфекција со високо-rizичен HPV<sup>10</sup>.

Карциногенезата е повеќестепен процес што се развива преку иницијација, промоција и експанзија како последица на генетски промени (мутации) за кои тековно се верува дека се 6 до 10 кај оралниот карцином. Овој развој е долготраен, обично неколку години за да се појават клиничките абнормалности<sup>21</sup>.

### **1.3. Класификација на оралниот карцином**

**Tumor-Node-Metastasis** класификацијата е најшироко прифатен протокол за одредување на стадиумот на болеста. Овој класификационен систем содржи 3 основни карактеристики, секоја означена со посебна буква:

**T** - големина (во центиметри) на примарниот тумор;

**N** - присуство, број, големина и проширеност (унилатерално или билатерално) во регионални (локални) лимфни јазли; и

**M** - присуство или отсуство на далечни метастази.

TNM класификација за орален карцином<sup>4</sup>:

**T** – примарен тумор:

**T<sub>x</sub>** – не може да се процени примарен тумор

**T<sub>0</sub>** – нема присуство на примарен тумор

**T<sub>is</sub>** – carcinoma in situ

**T<sub>1</sub>** – тумор со големина до 2 см во најголемата димензија

**T<sub>2</sub>** – тумор со големина од 2 – 4 см во најголемата димензија

**T<sub>3</sub>** – тумор со големина над 4 см во најголемата димензија

**T<sub>4</sub>** – тумор кој зафатил (инфилтрира) околни структури (дел од коска, мускули на јазик, максиларен синус, кожа)

**N** – регионални лимфни јазли:

**N<sub>x</sub>** – регионални метастази не може да се проценат

**N<sub>0</sub>** – нема присуство на регионални метастази

**N<sub>1</sub>** – метастази во еден, ипсолатерален лимфен јазел, со дијаметар до 3 см

**N<sub>2a</sub>** – метастази во еден, ипсолатерален лимфен јазел, со дијаметар од 3 – 6 см

**N<sub>2b</sub>** – метастази во повеќе ипсолатерални лимфни јазли, со дијаметар до 6 см

**N<sub>2c</sub>** – метастази во билатерални или контраполатерални лимфни јазли, со дијаметар до 6 см

**N<sub>3</sub>** – метастази во еден, ипсолатерален лимфен јазел, со дијаметар над 6 см

**M** – далечни метастази:

**M<sub>x</sub>** – далечни метастази не може да се проценат

**M<sub>0</sub>** – нема присуство на далечни метастази

**M<sub>1</sub>** – присутни далечни метастази

Забелешка: Метастази во било кој лимфен јазол освен во регионален се класифицираат како далечни метастази.

Индивидуалните клинички параметри во TNM класификациониот систем се групирани за одредување на соодветен стадиум на болеста. Со групирањето се добиени 5 стадиуми кои се поредени бројчано од 0

до IV и секој стадиум има своја специфичност во однос на лекувањето и прогнозата:

Стадиум 0:	$T_{is}$	$N_0$	$M_0$
Стадиум I:	$T_1$	$N_0$	$M_0$
Стадиум II:	$T_2$	$N_0$	$M_0$
Стадиум III:	$T_3$	$N_0$	$M_0$
	$T_1$ или $T_2$ или $T_3$	$N_1$	$M_0$
Стадиум IV:	$T_4$ било кое Т	$N_0$ или $N_1$ $N_2$ или $N_3$	$M_0$ $M_0$
	било кое Т	било кое N	$M_1$

Хистолошки степен е квалитативна проценка на диференцијацијата на туморот со која се означува разликата од нормалното ткиво. Проценката се изразува во нумерички степени на диференцијација, од најмногу диференцирани (G1) до најмалку диференцирани (G4). Според тоа, туморите се класифицираат на добро/средно/слабо диференцирани и недиференцирани што кореспондира со оригиналната Бродерсова класификација на степени од I-IV<sup>3</sup>.

Табела 1.1. Степени на диференцијација на тумор (AJCC и Broders)

AJCC 2002		Broders	% на недиференцирани туморски клетки
GX	Степенот не може да се одреди		
G1	Добро диференциран	Grade I	0-25%
G2	Средно диференциран	Grade II	25-50%
G3	Слабо диференциран	Grade III	50-75%
G4	Недиференциран	Grade IV	75-100%

## **1.4. Дијагноза на оралниот карцином**

---

Ефикасноста на третманот кај оралниот карцином зависи од стадиумот на болеста и спроведената терапија. Од друга страна, стадиумот на болеста при дијагностицирањето примарен е во детерминирање на терапијата и животната прогноза. Гледано од хируршки аспект, најголеми можности за излекување има рано откриениот и радикално отстранет карцином.

Оралниот карцином ретко се открива во ран стадиум на болеста, најчесто при случајни прегледи. Скоро редовно се открива во напредната фаза кога пациентите веќе се со симптоматски ефекти и/или кога лимфатичките метастази се палпабилни. Со напредување на туморскиот стадиум, радикалноста на хируршката ресекција покрај тоа што води до поголема загуба на ткива, вклучува и витални структури.

Хистопатолошкиот наод “ресекционите работи се во здраво ткиво”, не секогаш значи дека малигнинот е комплетно отстранет и понатамошно отсуство на рецидив, односно дека болеста е совладана, со исклучок на field cancerization случаите, Slaughter et al. 1953 (цит. по Sugerman<sup>77</sup>, 1999). Причини за тоа се:

- невозможноста апсолутно целата површина на препараторот да биде испитана (најчесто епителните работи), и
- постоењето на субмикроскопски\* туморски клетки, поточно хистопатолошки (микроскопски) недетективни туморски клетки.

Во постоперативниот период, насоченоста главно е кон евентуално враќање на болеста односно појава на рецидив. Следењето (follow-up) на пациентите, вообичаено е преку редовни физикални прегледи. Тие се доволни и даваат добри резултати за рана дијагноза на мукоузен рецидив но се недоволни за детекција на субмукоузен рецидив и локални метастази. Вклучувањето на имиџинг методите е кога кај физикалниот преглед постои сусспектност за рецидив, кога наодите се сугестивни за инволвирање на вратни лимфни јазли и кога симптомите се надвор од предвиденото или необјасниви со наодот од прегледот. Но од друга страна, визуелизацијата на анатомските структури е комплицирана поради алтерација<sup>74</sup> на истите од претходниот хируршки и многу често ирадиационен третман, која често ја отежнува дистинкцијата<sup>34</sup> помеѓу трансплантираниите ткива, лузните и рецидивниот тумор. Заради тоа, постоперативното значење на овие методи од клинички аспект често е недоволно<sup>36</sup>.

Кај карциноми на одредени локализации во организмот, проблемите кои се јавуваат во дијагностицирањето и пред се при следење на терапијата и мониторирање на пациентите, делумно или целосно се надминуваат со употреба на туморски маркери во клиничката пракса, односно една од низата постапки е и одредувањето на туморски маркери.

\* атрибутите за тумор се субмикроскопски

## **1.5. Туморски маркери – општ дел**

Синоними за туморски маркер: маркер, биомаркер.

Туморски маркер е биолошки продукт чие присуство и промени во концентрациите се на одреден начин поврзани со било која секвенца од повеќестепената (онко)карциногенеза, вклучувајќи ја туморската иницијација и растењето на малигниот тумор. Туморските маркери се делат на:

- Хуморални туморски маркери, се макромолекули кои едноставно се одредуваат во серум, урина и други телесни течности. Вообичаено, овие маркери се ослободуваат во циркулацијата и се мерливи во крвта.
- Целуларни туморски маркери, се антигени лоцирани на клеточната мембрана кои хистолошки се детектираат во туморското ткиво преку биопсија на туморот.

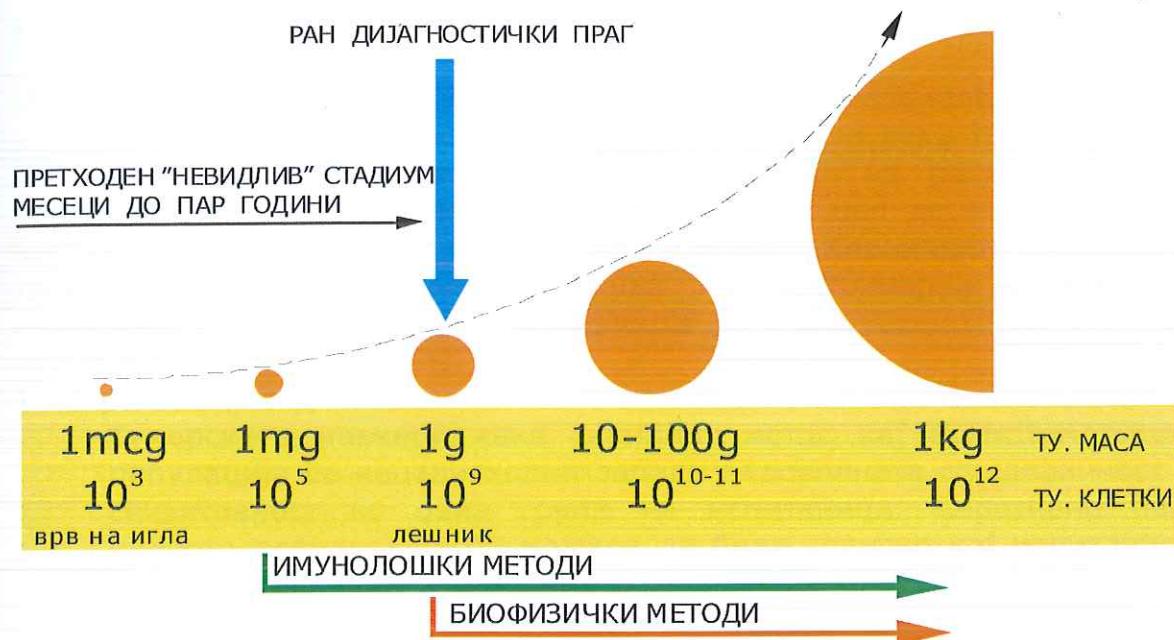
Туморските маркери (хуморални) се мерливи биохемиски супстанци асоциирани со малигномност и се продукт или на туморските клетки или на организмот како одговор на туморот. Овие супстанци ги синтетизира и екскретира туморското ткиво, се ослободуваат со дезинтеграција на туморот, или се формираат како реакција на организмот на присуство на туморот<sup>76</sup>. Всушност, туморски маркер може да е било која супстанца што покажува присуство на тумор, затоа што било која физиолошка промена во организмот како одговор на карциномот може да се употреби како индикатор. Оттаму, дефиницијата вклучува не само супстанци директно произведени од туморите туку и создадени како реакција на туморското присуство, како што се оштетување на клетки и имуна реакција, биохемиски промени настанати од канцерски метаболизам, супстанци настанати од клеточно распаѓање и диференцијација, генски мутации или онкогени вируси.

Концентрациите на туморските маркери во серум и другите телесни течности кај пациентите со малигни тумори најчесто ја надминуваат горната граница на реферираните вредности за концентрациите на истите во физиолошки услови.

Предноста на специфичен туморски маркер е, што е мерлив веќе во време кога туморот има маса од само 1 mg односно брои  $10^6$  клетки. Да спомнеме дека и во оваа фаза може да постојат далечни метастази. Од овој момент можат да поминат месеци па и години, време кое е потребно туморот да ја зголеми својата маса на 1 g, или да се намножат  $10^9$  клетки, а дијаметарот да достигне 5-10 mm, за да може да се визуелизира со биофизички методи (Х - зраци, КТ, МР и ултразвук). Туморот станува достапен за палпација уште подоцна кога веќе се зголемил над 1 cm, односно кога брои  $10^{10-11}$  клетки<sup>27</sup>.

Графикон 1.4. Раст на туморот и негова дијагностичка детекција со имунолошки и биофизички методи.

Адаптирано по Heise J, Diziol P. Tumor markers – their uses and significance in clinical practice. Boehringer-Mannheim, Diagnostic Scientific Information Department. 1991:16



Историски гледано, прв туморски маркер описан во онкологијата е Bence-Jones протеин (мултипли миелом) во 1847 г. и од тогаш до денес, како ТМ-и се описани мноштво молекули. Некои, асоциирани се со помал број, а други, со поголем број типови на карциноми. Некои маркери, секогаш се зголемени кај одредени карциноми, други пак се помалку предиктивни. Повеќето туморски маркери во почетокот, често биле карактеризирани како високо тумор специфични, но понатамошните студии покажале нивно присуство во нормални ткива кај возрасни и во различни стадиуми на онтогенезата<sup>78</sup>. Како резултат на тоа, само неколку се признати како тумор-специфични: калцитонин кај карцином на тироидеа (медула), Alpha-Fetoprotein (AFP) кај примарен хепатален карцином, Prostate Specific Antigen (PSA) кај карцином на простата.

И покрај тоа што се одамна воведени во клиничката практика, туморски маркери постојано се актуелни. Нивната палета постојано се збогатува со нови кои се чекор поблиску до критериумите за идеален туморски маркер. Критериумите што треба да ги исполнува идеален туморски маркер<sup>27</sup>:

- сигурност во дискриминирањето на здрави индивидуи од пациенти со тумор (100% специфичност)
- способност да ги детектира сите пациенти со тумор, ако е можно во најраните стадиуми на болеста (100% сензитивност)
- орган-специфичност, така да дава информации за локализацијата на туморот

- корелација меѓу концентрацијата на маркерот кој циркулира во серумот и стадиумот на болеста
- способност да реагира на сите промени кај пациентите со тумор кои се под терапија
- концентрацијата на туморските маркери да има прогностичка вредност

Идеален туморски маркер нема, ниту е на повидок, и заради комплексноста на туморската генеза не се очекува дека таков ќе биде откриен во додгледно време. Оние кои стојат на располагање се постојано предмет на клиничка евалуација со цел да им се одреди вистинското место во третирањето на пациентот. Клиничката евалуација треба да резултира со донесување на доктринарни ставови за целисходноста односно нецелисходноста во одредувањето на ТМ-и во клиничката употреба како:

#### 1. Скрининг метод

Туморските маркери како скрининг метод кај асимптоматската популација се нецелисходни заради недоволната специфичност и сензитивност во овие групи на испитаници. Спротивно пак, нивното одредување би можело да биде корисно кај испитаници со неспецифична симптоматологија особено ако припаѓаат на ризичните групи.

#### 2. Дијагностички метод

Туморски маркери како дијагностички метод се предмет на бројни студии. Генерално и во време на поставување на примарна дијагноза се недоволно специфични и сензитивни. Лажно негативните резултати е невозможно да се елиминираат.

#### 3. Показател на туморската локализација

Туморските маркери како показатели на локализацијата на туморот ретко се користат самостојно бидејќи мал број од нив покажуваат задоволителна орган-специфичност.

#### 4. Показател на стадиумот на болеста

Туморските маркери како показатели во одредувањето на стадиумот на болеста се доста проучувани и утврдено е дека некои корелираат со големината на туморот и присуството на метастази.

#### 5. Прогностички фактор

Некои маркери имаат одредена прогностичка вредност. Генерално, високи почетни концентрации или концентрации со тренд на пораст, укажуваат на лоша прогноза. За таа цел секогаш треба да се одредуваат пред и после секоја терапевтска постапка.

#### 6. Показател во следење на терапијата и мониторирање на пациентите

Туморските маркери како показатели во следење на терапијата и мониторирање на пациентите се од исклучителна важност. Воедно тоа се и основните индикации за нивна употреба. Тие најдобро го расветлуваат исходот од оперативниот зафат, зрачењето или цитостатската терапија кај секој поединечен случај. Третманот е соодветен ако нивото на маркерот опаѓа. Од друга страна,

одржување на исто ниво или наголемување, често индицира несоодветен третман, кој веројатно треба да се менува. Според тоа, концентрациите на туморскиот маркер главно покажуваат три типа на промени:

- Намалување на концентрациите на туморскиот маркер до референтни вредности, укажува на комплетно отстранување или ремисија на туморот.
- Перзистирање на патолошки концентрации на туморскиот маркер или ново (дополнително) покачување после краткотрајно намалување, укажува на постоење на резидуална туморска маса и/или метастаза.
- Повторно покачување на концентрацијата на туморскиот маркер после период на нормализација, укажува на рецидив на туморот<sup>76</sup>.

Презентацијата на туморски маркер во крвта за специфичен карцином може да е индикација дека таков карцином е присутен во организмот. Тие може да се употребат како дел од дијагностичкиот процес но генерално неможе да обезбедат дефинитивна дијагноза на карцином (кој во краен случај може да биде дијагностициран само преку биопсија). Но кај веќе дијагностициран канцер, нивото кај некои тумор маркери помага да се одреди проширеноста на карциномот. Високото ниво може да покаже напреднат канцер и лоша прогноза во некои случаи, која информација може да послужи за избор меѓу повеќе или помалку агресивен третман. Исто така, туморските маркери можат да помогнат за дијагностиирање на изворот на веќе проширен карцином кај пациент без симптоми односно претходна историја.

Најважна употреба на туморските маркери е во следење на терапијата (евалуација на третманот) и мониторирање на пациентите (особено кај пациенти кои биле третирани од напреднат карцином).

За евалуација на третманот и успешен мониторинг потребно е увид во концентрацијата на туморскиот маркер:

- **предоперативно**
- **постоперативно**, континуирано на одредени временски периоди и тоа:
  - 1 и 2 година: еднаш месечно (од почеток) додека вредностите покажуваат намалување, потоа на 3 месеци
  - 3 до 5 година: двапати годишно или годишно
  - 6 година: годишно

Според тоа, првата точка на одредување на концентрацијата на туморскиот маркер мора да биде пред да почне терапијата. Втората точка односно првото постоперативно одредување на концентрацијата мора да е откако ќе го снема иницијалниот (првичниот) туморски маркер од циркулацијата односно зависи од полуживотот на истиот<sup>27</sup>.

Бидејќи во третманот на оралниот карцином многу често после хируршката терапија неопходно е зрачна терапија, потребно е да се нагласи дека при тоа доаѓа до нагла смрт на мноштво канцерски клетки

и ослободување на големи количества од маркерот, што е причина нивото на маркерот времено да порасне. Истото се случува и при хемотерапија.

За оралниот карцином како и за повеќето други карциноми во литературата се посочуваат повеќе туморски маркери. Покрај тоа што постојат разлики помеѓу нив за соодветноста за нивна употреба кај оралниот карцином, постојат и разлики помеѓу добиените резултати за одреден туморски маркер. Во една таква ситуација истражувањата што се спроведуваат за туморските маркери, главно се во две насоки:

- пронаоѓање на подобри туморски маркери, и
- пронаоѓање комбинација од туморски маркери за симултано одредување (зголемување на сензитивноста на методата)

Вредноста на еден туморски маркер зависи од:

- Сензитивноста, која покажува колку проценти од испитаниците со карцином се потврдени како позитивни со испитуваниот маркер.
- Специфичноста, која покажува колку проценти од испитаниците без карцином се потврдени како негативни со испитуваниот маркер.
- Позитивната предиктивна вредност, која покажува колкав е процентот на вистина позитивните (со карцином), во однос на вкупниот број позитивни со испитуваниот маркер.
- Негативна предиктивна вредност, која покажува колкав е процентот на вистина негативните (без карцином), во однос на сите маркирани како негативни со испитуваниот маркер.

## **1.6. Туморски маркери – посебен дел**

---

### **CEA (Carcino-Embryonic Antigen)**

CEA првпат е описан од Gold и Freedman во 1965г. Тој е  $\beta$ 1-гликопротеин со молекулска тежина од 180 kDa. Изграден е од голема јагленохидратана компонента (45–60%) и еден полипептиден ланец. Спаѓа во групата на онкофетални антигени. Неговата синтеза ја кодира група од најмалку 14-16 гени кои се познати како "гени на CEA фамилијата". Тие кодираат и други антигени супстанции слични или идентични на CEA, како што се NCA (nonspecific crossreacting antigen), NCA-2, BGP (билијарен гликопротеин) и други. Биохемиската хетерогеност на CEA фамилијата се должи на јагленохидратната компонента. Сите тие поседуваат аналогија во секвенцата и домени кои се повторуваат и покажуваат вкрстена имунореактивност со анти-CEA антисерумот. Испитувањата со моноклонални антитела досега имаат откриено 6 антигени детерминанти на молекулата на CEA, од кои 5 се добро окарактеризирани<sup>84</sup>, што е искористено да постигнување на висока специфичност на имуноесеите за CEA и елиминирање на вкрстената имунореактивност.

CEA е нормален конституент на гликокаликсот на ембрионалниот и ендодермален епител. Се продуцира во гастроинтестиналниот тракт и панкреасот како клеточен површински антиген и се секретира во телесните течности во тек на ембрионалниот и феталниот развој од 2 до 5 месец. На крајот од 6-от месец од интраутериниот развој, на ниво на јадрото се случуваат промени кои резултираат со супресија на продукција на CEA, но неговата синтеза никогаш не завршува комплетно<sup>27</sup> така што кај здрава возрасна популација е присутен во ниски концентрации. Во случај на малигна трансформација на клетката, настанува т.н. процес на депресивна дедиференцијација - генската информација што нормално е потисната во клетката, повторно е отклучена и започнува продукција на примитивни продукти како што е CEA<sup>49</sup>.

Функцијата на CEA е непозната. Претпоставка е дека, CEA врзан за клеточната мембрана служи како механизам за интрацелуларно препознавање по пат на рецептори. Друга претпоставка е дека врши имуносупресија по пат на индукција на инхибиторните макрофаги и лимфоцити.

Биолошки полуживот: >2 дена .

Серумски референтни вредности: непушачи  $\leq$  3,4 ng/ml; пушачи  $\leq$  10 ng/ml (Институт за клиничка биохемија, Клинички центар - Скопје). Во податоците од литературата како горна граница за здрава возрасна популација се спомнуваат вредности од 3-5 ng/ml, што одговара на 95 проценти специфичност на овој ТМ во детекција на малигни боести. CEA не е ниту тумор-специфичен, ниту орган-специфичен, но сепак е најшироко применуван туморски маркер кај различни типови на

тумори. Вредности над 20 ng/ml се јасна индикација за малигнен процес<sup>27</sup>.

### **SCC-Ag (Squamous Cell Carcinoma Antigen)**

SCC-Ag е една од 14 субфракции од ТА - 4, туморски асоциран антиген, прв пат описан во 1977 г. од Kato и Torigoe. Изолиран е од хепатални метастази на планоцелуларан карцином на цервиксот на матката. Неговата молекуларна тежина е 42 kDa и содржи 0,6 % јагленохидрати.

Овој антиген, имунохистохемиски може да се докаже во различни количини во сите нормални и патолошки сквамозни клетки. SCC-Ag природно е присутен во аеросолот како и во потта, плунката и други телесни течности преку кои се излачува.

Функцијата се уште не му е позната. ТА-4 структурно е поврзан за цитокератин компонентите.

Зголемена вредност на SCC-Ag се среќава кај гинеколошки заболувања и оштетена бубрежна функција.

Биолошки полуживот: ~ 20 минути.

Серумски референтни вредности: ≤1,6 ng/ml (Институт за клиничка биохемија, Клинички центар - Скопје). Во клинички судии, 96 % од здравите испитаници покажуваат концентрација на SCC-Ag помала или еднаква на 1,5 ng/ml. Кај пушачите не се наоѓаат зголемени концентрации на SCC-Ag<sup>78</sup>.

### **CYFRA 21-1**

Цитокератините се протеински структурни елементи и се типични за еден посебен вид на интеремедиерни филаменти. Заедно со актин-филаментите и со мукротубулите градат цитоскелетот на клетката. Цитокератините се карактеристични за епителните клетки и опфаќаат 20 различни полипептиди со молекулска тежина 40 – 70 kDa. Тие се поделени според нивното електрично полнење на кисели (тип 1: цитокератин 9-20) и нешто повеќе алкални кератините (тип 2: цитокератин 1-8). Секоја епителна клетка експримира за неа типична комбинација од два или повеќе цитокератин-полипептиди, каде што типот 1 и типот 2 на полипептидите стојат во парови (димери) во количински однос 1:1. Два димера градат еден хетеротипичен тетрамеркомплекс кој е нареченprotoфиламент. Секундарната структура на цитокератините ја карактеризира еден алфа хеликоиден сегмент, познат како Rod-домен, што учествува во изградба на паровите (хетеродимеризација) на типот 1 со типот 2 на цитокератините. Овој алфа хеликоиден сегмент е прекинат со 2 мали нехеликоидни сегмента, така што произлегуваат 3 субединици. Истиот, релативно е стабилен во однос на протеолитични влијанија. Цитокератинот 19 со

молекулска тежина од 43 kDa е најмалиот цитокератин. Rod-регионот е изграден од 319, амино-терминалната глава од 71, а опашката од 9 аминокиселини<sup>24</sup>.

Во различни епителни ткива, цитокератините се наоѓаат во различни комбинации, така што во секој тип на клетка се наоѓа еден или повеќе цитокератински парови. Иако цитокератин-филаментите како заштитни протеини се нерасворливи, кај одредени болести нивни солубилни фрагменти се јавуваат во крвотокот, каде може да се детектираат и измерат со помош на моноклонални антитела. Со спонтано распаѓање на туморското ткиво или со пр. терапевтски мерки со кои се уништуваат клетките ма туморот, цитокератин-фрагментите се внесуваат во крвотокот. Се претпоставува дека презентацијата на епитопи во серумот е карактеристична за секој тип на карцином и за секој орган, што значи дека со разградба на паровите, односно тетрамерите, доаѓа до појава на орган-специфични и тумор-специфични цитокератин-фрагменти во серумот. Аминокиселинската хомологија, меѓу цитокератините 8, 18 и 19 оди до 60%. Меѓутоа во 1992 г., Bodenmuller со сор. развија ензимски имуноесеј за детекција на солубилните фрагменти на цитокератинот 19 (комерцијално познати како CYFRA 21-1) кој користи две високоспецифични моноклонални антитела KS 19-1 и BM 19-21, и практично не настапува вкрстена реакција со цитокератините 8 и 18. Епитопите за двете антитела се наоѓаат на субединицата 2 од Rod-доменот на цитокератинот 19<sup>27</sup>.

Серумски референтни вредности: ≤ 3,3 ng/ml (Институт за клиничка биохемија, Клинички центар - Скопје). Серумските концентрации на CYFRA 21-1 се независни од полот, возраста и навиката за пушење цигари.

### **β-2-M (β-2-microglobulin)**

β-2-M е прв пат описан во 1968г. од Berggard i Bearn. Тој е глобуларен протеин, без јагленохдратна компонента, со ниска молекуларна тежина од 11,8 kDa. Изграден е од еден полипептиден ланец од 100 аминокиселински остатоци и еден дисулфиден мост. Дисулфидниот мост се формира меѓу два остатоци на цистein во положба 25 и 81. Аминокиселинската секвенца и тродимензионалната структура на молекулата се хомологни на една дисулфидна петелка од константниот регион на капа лесните ланци или гама1 тешките ланци на имуноглобулините. Иако постои хомологија во примарната, секундарната и терциерната структура и сличност во конформацијата на молекулите, нема вкрстени имунохемиски реакции меѓу сегментите на IgG и β-2-M. Специфичноста на структурата на β-2-M е во тоа што триптофанот се наоѓа меѓу аминокиселини кои ја гушат ексцитацијата што врз наго може да ја произведе УВ зрачење. Тоа влијае врз физичките особини на молекулата, а може да има и одредено значење за функцијата на овој протеин. Покрај тоа, во C- терминалниот дел на

дисулфидната петелка на  $\beta$ -2-M се наоѓаат низа хидрофобни аминокиселини од што зависат физико-хемиските особини на молекулата, а што исто така може да допринесе за специфичност на функцијата<sup>63,71</sup>.

Постои во две главни форми: слободен и нековалентно врзан за HLA антигени. Денес се знае дека во физиолошки услови слободни молекули на  $\beta$ -2-M се наоѓаат во сите телесни течности<sup>76</sup>. Највисоки концентрации достигнува во колострумот, а најниски се концентрациите во урината. Освен тоа,  $\beta$ -2-M се детектира на површината на речиси сите типови клетки со исклучок на еритроцитите и трофобластите, а особено во високи концентрации може да се најде на површината на лимфоцитите. Тука се наоѓа во тесна врска со гликопротеините кои се под контрола на локуси од главниот хистокомпактилен комплекс (MHC), кој кај човекот е лоциран во регион од 6-тиот хромозом наречен HLA. Локусите идентифицирани во овој регион ги вклучуваат HLA-A, B и C, кои кодираат серолошки дефинирани хистокомпактилни антигени асоциирани со  $\beta$ -2-M на речиси сите типови клетки. HLA молекулата е изградена од  $\beta$ -лесен ланец, кој е идентичен со  $\beta$ -2-M, и а тежок ланец кој е носител на алотипичните детерминанти кои ги дефинираат HLA спецификите. HLA тешкиот ланец изгледа дека во глобала има слична организација како тешкиот ланец на имуноглобулините. HLA алоантигените можат да се детектираат со серолошки методи само ако  $\beta$ -2-M е врзан за тешкиот ланец<sup>6</sup>. Биолошката функција на HLA- $\beta$ -2-M комплексот е од есенцијално значење за имуниот одговор посредуван од Т-лимфоцити кон туѓи антигени. Од тука може да се очекува дека секој напад на Т-лимфоцитите врз туморското ткиво ќе зависи од експресијата на хистокомпактилните антигени и дека туморските клетки кои имаат мутиран или им недостасува  $\beta$ -2-M, и кои заради тоа не експримираат HLA-A, B и C продукти ќе бидат отпорни на овие напади, односно ќе го избегнуваат препознавањето од цитотоксичните Т-лимфоцити. Хуманите тумор-специфични антигени имаат неколку слични карактеристики со HLA антигените и се асоциирани со  $\beta$ -2-M<sup>81</sup>. Според тоа, тумор-специфичните антигени може да се сметаат или како модифицирани хистокомпактилни антигени или како независни антигени со слични структурни карактеристики со HLA.

Студиите во врска со биосинтезата на  $\beta$ -2-M покажуваат дека оваа молекула ја синтетизираат рачиси сите хумани клетки. Туморските клетки и лимфоцитите *in vitro* продуцираат големи количини на  $\beta$ -2-M што укажува дека и *in vivo* тоа би можеле да бидат главните места на неговата биосинтеза. Големината на биосинтезата е одредувана преку испитувања на прометот на  $\beta$ -2-M маркиран со  $J^{75}$ . Кај здрава адултна популација се синтетизираат во просек 95  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$  или 150-200 mg  $\beta$ -2-M се ослободуваат секојдневно од клеточните мембрани. Заради малата молекула,  $\beta$ -2-M дифундира слободно меѓу интра- и екстраваскуларните простори но не навлегува интрацелуларно. Катаболизмот на  $\beta$ -2-M е пасивно контролиран преку гломеруларната филтрација. Заради малата молекула,  $\beta$ -2-M слободно се филтрира низ

гломеруларната базална мембрана. Филтриралиот  $\beta$ -2-М, 99,9% се реапсорбира во клетките на проксималните тубули каде потполно се деградира. Поради тоа, кај гломеруларни и тубуларни нефропатии постои зголемена вредност на  $\beta$ -2-М.

Биолошки полуживот: ~ 40 минути (од 20 минути до 2 часа<sup>76</sup>).

Серумски референтни вредности:  $\leq 2,7 \text{ mg/l}$  (Институт за клиничка биохемија, Клинички центар - Скопје). Зголемени серумски концентрации на  $\beta$ -2-М при зачувана бубрежна функција присутни се при солидни тумори, Non-Hodgkin Lymphoma и мултипли миелом.

## **2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ**

1. да се испита, дали постои корелација на серумскиот наод со туморското присуство;
2. да се испита, дали постои корелација на серумскиот наод со туморскиот стадиум (големина, метастази);
3. да се испита, дали постои корелација на серумскиот наод со биолошките карактеристики (диференцијација) односно со малигнитетот на туморот;
4. да се испита, дали кај случаи со позитивни и негативни ресекциони работи постои корелација со серумскиот наод;
5. да се утврди кој маркер или комбинација од маркери, покажува најдобри резултати за горните точки.

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ**

---

#### **3.1. Материјал**

---

Туморските маркери CEA, SCC-Ag, CYFRA 21-1 и  $\beta$ -2-microglobulin, се одредувани во серум. Серумот беше добиван со центрифугирање на венска крв. Веднаш по издвојувањето, серумите беа смрзнувани се до изработување на анализите. При тоа, водено е сметка да не бидат повеќекратно размрзнувани и замрзнувани, што би можело да доведе до пад на активноста на испитуваната ТМ и добивање на неточни резултати.

Сите испитаници беа поделени во две групи: контролна и испитувана група.

Контролната група ја сочинуваат 25 лица избрани по следните критериуми:

- возраст 40(35)-65 години;
- референтни вредности за рутинските биохемиски параметри: СР, хемограм, гликемија, уреа, креатини, билирубин, AST, ALT, AP, СРК, LDH, Na, K; (биохемиските параметри беа изработени на Институтот за клиничка биохемија);
- отсуство на симптоми и знаци за орален карцином или друга болест;

Испитуваната група ја сочинуваат 27 пациенти со орален карцином кој е хистопатолошки верификуван/потврден. Кај сите испитаници од оваа група, извршена е хируршка интервенција на Клиниката за максилофацијална хирургија – Скопје. Оперативниот материјал од сите испитаници, хистолошки е испитуван на Институтот за патолошка анатомија.

Пред хируршката интервенција, од сите испитаници од оваа група земен е примерок крв за одредување на предоперативно серумско ниво на меркерите. За одредување на постоперативно серумско ниво на меркерите, земен е уште еден примерок крв минимум 3 недели после хируршката интервенција а пред евентуалната зрачна терапија.

На основа на добиените хистопатолошки наоди, испитаниците од оваа група поделени се:

- според големина на туморот на:
  - T1+T2 (група со T1 и T2 големина на туморот) и
  - T3+T4 (група со T3 и T4 големина на туморот);
- според проширеност на туморот (метастази) во локални (регионални) лимфни јазли на:
  - N(+) (група со локални метастази односно позитивни лимфни јазли) и
  - N(-) (група без локални метастази односно негативни лимфни јазли)
- според присуство на туморски клетки на хируршките работи на:
  - HiR(+) (група со туморски клетки на хируршките работи односно позитивни хируршки работи) и
  - HiR(-) (група без туморски клетки на хируршките работи односно негативни хируршки работи);

- според диференцијација на туморските клетки на:
  - G1+G2 (група со G1 и G2 диференцијација на туморски клетки) и
  - G3+G4 (група со G3 и G4 диференцијација на туморски клетки)
- според стадиум на болеста на:
  - I+II (група со I и II стадиум на болеста) и
  - III+IV (група со III и IV стадиум на болеста)

Двете групи испитаници беа подделени на подгрупи во однос на полот и навиката за пушчење.

### **3.2. Лабораториски методи**

---

За квантитативно одредување на одбраните маркери или анализи е користен потполно автоматизиран ензимски имуноесеј од затворен тип со висока специфичност и сензитивност.

Апаратура:

- автоматски имуноанализатор ELECSYS 2010 Roche-Boehringer
- автоматски имуноанализатор AxSYM-ABBOTT

Квантитативното одредување на CEA и Cyfra 21-1 се изведуваше на автоматскиот имуноанализатор ELECSYS 2010 Roche-Boehringer и се базира на принцип ECLIA (Electro Chemi Luminoscence Immuno Assay).

#### **CYFRA 21-1**

Есејот користи две високоспецифични моноклонални анти-цитокератин-19 антитела од глушец KS19-1 и ВМ 19-21 и се базира на стрептавидин технологија. Принципот на процедурата се одвива во неколку фази:

- Во првата инкубација, серумскиот примерок, биотинизираниите цитокератин-19 специфични антитела, како и моноклоналните цитокератин специфични антитела обележани со рутениум комплекс, формираат сендвич комплекс.
- Во втората инкубација, по додавање на стрептавидин-обложени микропартикули, комплексот станува врзан за цврстата фаза преку интеракција на биотин и стрептавидин.
- Реакционата смеса се префрла во мерни ќелии каде микропартикулите биваат магнетски врзани за површината на електрода. Неврзаните или вишокот супстанци се отстрануваат со одмивање.
- Приклучување на електродите на одреден напон, предизвикува хемилуминисцентна емисија која се мери со фотомултиплектор.
- Резултатите се отчитуваат со помош на калибрациона крива, која е конструирана од апаратот, како и со мастер-калибрација дефинирана со кодот на реагенсот.

#### **CEA**

За одредување на CEA се користи истиот принцип како и за CYFRA 21-1, со единствена разлика што есејот користи две високоспецифични моноклонални анти-CEA антитела од глушец.

Квантитативното одредување на SCC и  $\beta$ 2-M се изведуваше на автоматскиот имуноанализатор AxSYM-ABBOTT и се базира на принцип MEIA (**Microparticules Enzyme Immuno Assay**).

### **SCC-Ag**

Есејот користи анти-SCC Ag обложени микропарикули. Принципот на процедурата се состои од неколку фази:

- SCC антигените од примерокот се врзуваат со анти-SCC Ag обложени микропарикули (антитела) при што се формира антитело-антиген комплекс.
- Количината на реакционата смеса која го содржи овој комплекс се префрла во фибер-стаклена матрикс ќелија, при што микропартикулите иреверзибилно се врзуваат за овој матрикс.
- Неврзаната количина на комплексот се одмива од ќелијата.
- Во следната фаза се додава алкална фосфатаза конјугат кој се врзува за антитело-антиген комплексот.
- На крај се додава супстрат, 4-метилумбелиферил фосфат, при што се формира флуоресцентен продукт чиј интензитет се мери на MEIA оптичкиот систем.
- Интензитетот на флуоросценцијата е правопропорционален со концентрацијата на присутните антигени во примерокот.

### **$\beta$ -2-Microglobulin**

За одредување на  $\beta$ -2-microglobulin се користи истиот принцип како и за SCC Ag, со единствена разлика што есејот користи специфични моноклонални антитела за  $\beta$ -2-microglobulin.

### **3.3. Статистички методи**

---

Во текот на проучувањето собраните податоци статистички беа обработени со помош на следните статистички методи:

Дескриптивно-статистички:

- Обработка на статистичките серии според дефинираните варијабли и нивно табеларно и графичко прикажување;

Инференцијално-статистички:

- Анализа на структурата на нумеричките статистичките серии е направена со помош на мерките на централна тенденција (просек) и мерките на дисперзија (стандардна девијација);
- Анализа на структурата на атрибутивните статистичките серии е направена со помош на коефициенти на односи, пропорции и стапки;
- Анализа на односите меѓу атрибутивните статистички серии е направена со помош на Pearson-овиот  $\chi^2$  - тест и Fisher exact - тестот;
- Тестирање на значајноста на разликите меѓу две аритметички средини, односно пропорции, беше работено со Студент-овиот t-тест;
- Специфичноста (Sp), сензитивноста (Se), позитивната предиктивна вредност (+pv) и негативната предиктивна вредност (-pv) беа одредувани со помош на тестовите за специфичност, сензитивност и предиктивна вредност.

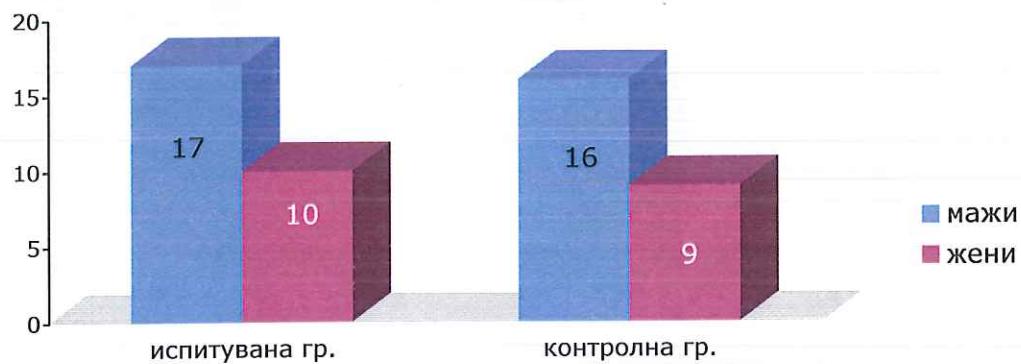
## 4. РЕЗУЛТАТИ

Во трудот се анализирани две групи на испитаници. Испитуваната група ја чинат 27 (17 - 63% мажи и 10 - 37% жени) испитаници со орален карцином кој е хистопатолошки потврден, а контролната група ја чинат 25 (16 - 64% мажи и 9 - 36% жени) испитаници (без карцином). Табела 4.1. и Графикон 4.1.

Табела 4.1. Дистрибуција на испитаници според пол

ПОЛ	испитувана група	контролна група
мажи	17 (63%)	16 (64%)
жени	10 (37%)	9 (36%)
вкупно	27 (100%)	25 (100%)

Графикон 4.1. Дистрибуција на испитаници според пол

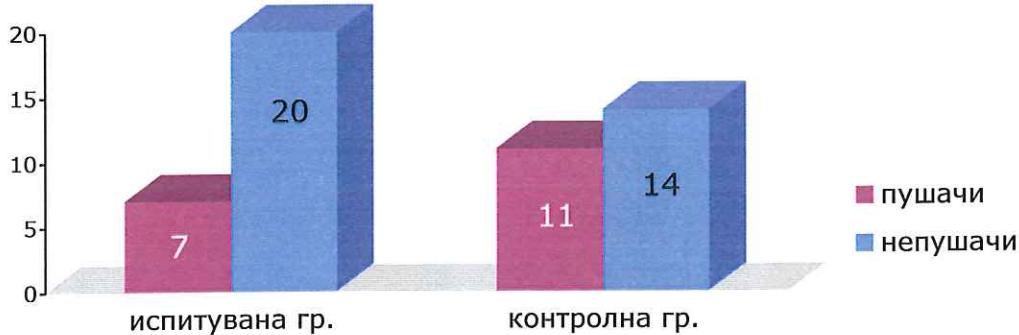


Како пушачи се декларираа 20 (74%) испитаници од испитуваната група и 14 (56%) од контролната група. Табела 4.2. и Графикон 4.2.

Табела 4.2. Дистрибуција на испитаници според навика за пушење

ПУШЕЊЕ	испитувана група	контролна група
пушачи	20 (74%)	14 (56%)
непушачи	7 (26%)	11 (44%)
вкупно	27 (100%)	25 (100%)

Графикон 4.2. Дистрибуција на испитаници според навика за пушење



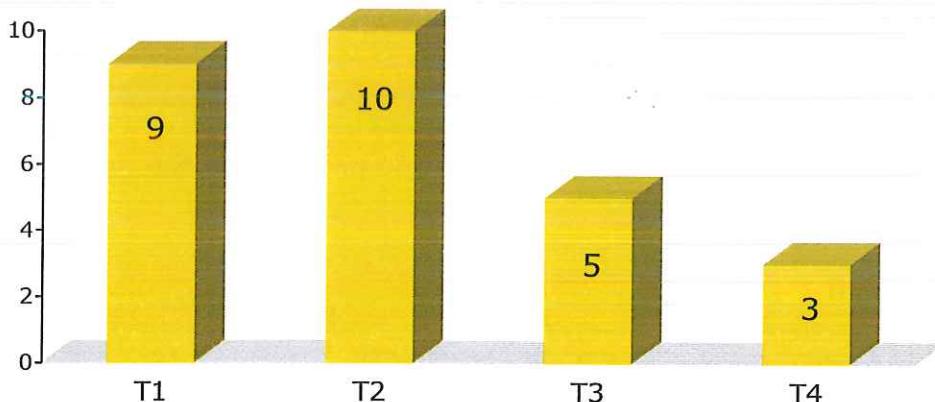
Во однос на навиката за пушчење не постојат статистички значајни разлики помеѓу испитаниците од двете испитувани групи ( $p=0,1790$ ).

Според големината на туморот, 19 (70,4%) испитаници од испитуваната група имаа T1 и T2, а 8 (29,6%) заболени беа со T3 и T4. Табела 4.3. и Графикон бр. 4.3.

Табела 4.3. Дистрибуција на испитаници според големина на туморот

ГОЛЕМИНА НА ТУМОР			
T1	T2	T3	T4
9 (33,4%)	10 (37,0%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)
19 (70,4%)		8 (29,6%)	

Графикон 4.3. Дистрибуција на испитаници според големина на туморот

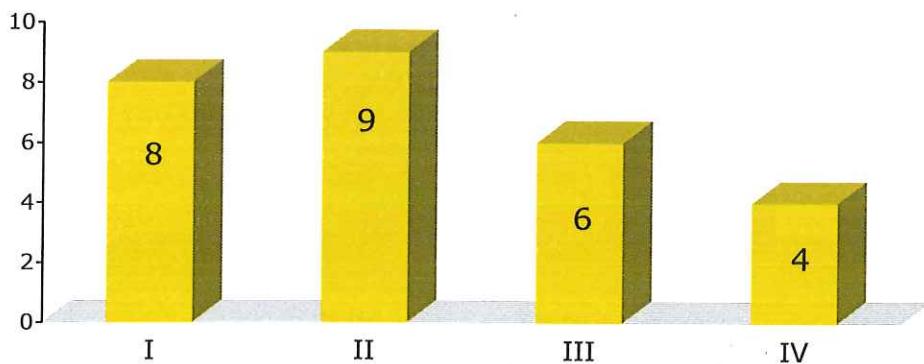


Според стадиум на болеста, 17 (63,0%) испитаници од испитуваната група имаа I и II, а 10 (37,0%) заболени беа со III и IV стадиум на болеста. Табела 4.4. и Графикон 4.4.

Табела 4.4. Дистрибуција на испитаници според стадиум на болеста

СТАДИУМ НА БОЛЕСТА			
I	II	III	IV
8 (29,6%)	9 (33,4%)	6 (22,2%)	4 (14,8%)
17 (63,0%)		10 (37,0%)	

Графикон 4.4. Дистрибуција на испитаници според стадиум на болеста

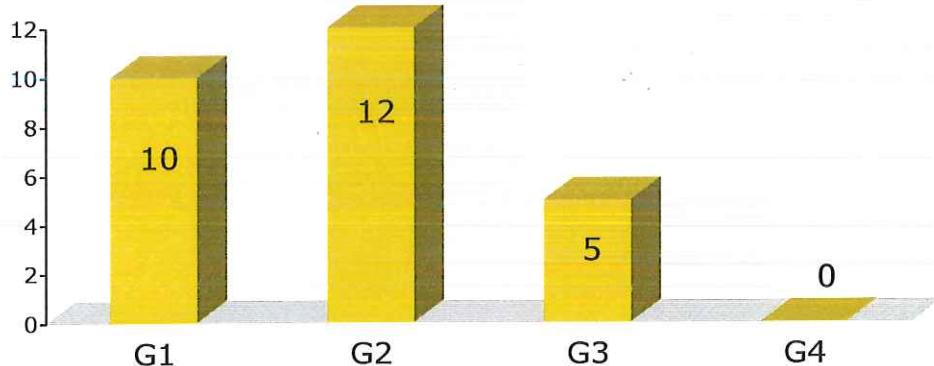


Според диференцијацијата 22 (81,5%) испитаници од испитуваната група имаа G1 и G2, а само 5 (18,5%) заболени беа со G3 и G4. Табела 4.5. и Графикон 4.5.

Табела 4.5. Дистрибуција на испитаници според диференцијација на туморски клетки

ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА НА ТУМОРСКИ КЛЕТКИ			
G1	G2	G3	G4
10 (37,0%)	12 (44,5%)	5 (18,5%)	0 (0,0%)
22 (81,5%)			5 (18,5%)

Графикон 4.5. Дистрибуција на испитаници според диференцијација на туморски клетки

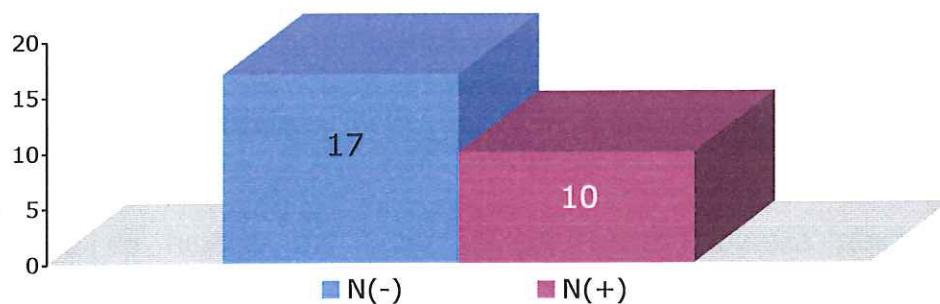


Од вкупно 27 испитаници во испитуваната група, кај 10 (37%) беа дијагностицирани метастази во регионални лимфни јазли (позитивни лимфни јазли). Табела 4.6. и Графикон 4.6.

Табела 4.6. Дистрибуција на испитаници според метастази во регионални лимфни јазли

РЕГИОНАЛНИ ЛИМФНИ ЈАЗЛИ	A	%
N(+)	10	37,0
N(-)	17	63,0
вкупно	27	100,0

Графикон 4.6. Дистрибуција на испитаници според метастази во регионални лимфни јазли

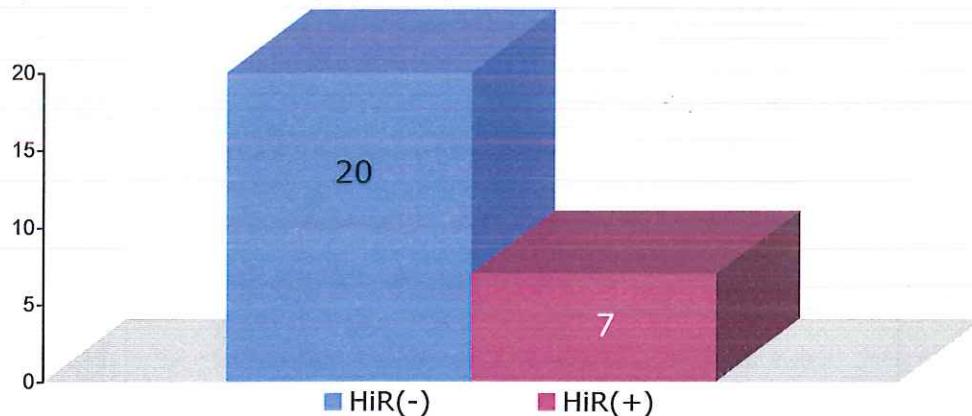


Кај 7 (26%) испитаници заболени од карцином на усната празнина беше нотирано присуство на туморски клетки на хируршките работи. Табела 4.7. и Графикон 4.7.

Табела 4.7. Дистрибуција на испитаници според присуство на туморски клетки на хируршки работи

ХИРУРШКИ РАБОВИ	A	%
HiR(+)	7	26,0
HiR(-)	20	74,0
вкупно	27	100,0

Графикон 4.7. Дистрибуција на испитаници според присуство на туморски клетки на хируршки работи



## СЕА

Зголемени вредности (над референтните, земајќи го во предвид и податокот дали е испитаникот пушач) за СЕА регистрираавме кај 6 (22,2%) лица пред оперативен третман и кај само 1 (3,7%) лице од испитуваната група три недели по извршената операција. Табела 4.8.

Табела 4.8. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА пред и после оперативен третман

СЕА	пред операција	по операција
над реф. вредност	6 (22,2%)	1 (3,7%)
под реф. вредност	21 (77,8%)	26 (96,3%)
вкупно	27 (100,0%)	27 (100,0%)

Анализата со помош на Fisher exact-тестот покажа дека не постои статистички сигнификантна корелација помеѓу регистрираните вредности на СЕА (над и под референтните) кај испитаниците пред и

после оперативниот третман за  $p=0,1003$ .

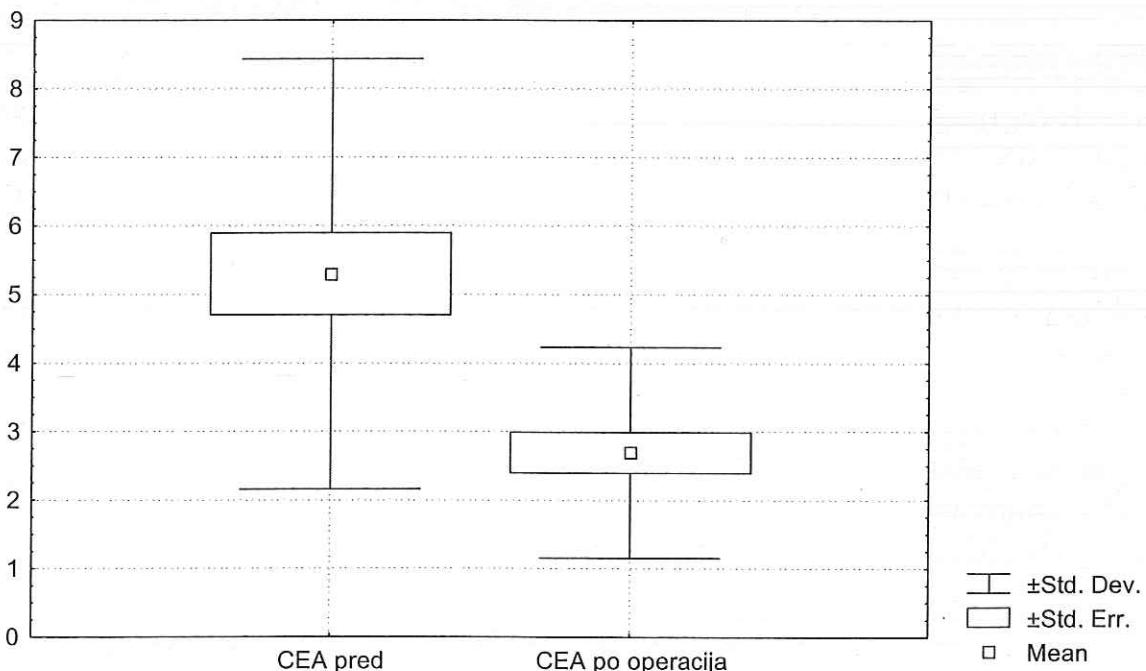
На табела 4.9. и Графикон 4.8. се прикажани средните вредности на СЕА пред и после оперативен третман кај испитаниците со орален карцином. Анализата со помош на Student-овиот  $t$ -тест за аритметички средини покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на средните вредности на СЕА пред и после операција ( $t=5,016$ ;  $p=0,00032$ ).

Табела 4.9. Средни вредности на СЕА пред и после оперативен зафат

СЕА пред операција				СЕА по операција			
просек	SD	max.	min.	просек	SD	max.	min.
5,29	3,14	11,3	0,9	2,69	1,53	5,9	0,2
$T=5,016$				$df=26$			
				$p=0,00032$			

Графикон 4.8. Средни вредности на СЕА пред и после оперативен зафат

Sredni vrednosti na CEA pred i posle poerativnen zafat



Од вкупно 6 лица со зголемени вредности на СЕА пред операција, кај 4(66,7%) беше одредена големина на туморска маса T1/T2, а кај 2(33,3%) испитаника T3/T4. Табела 4.10.

Табела 4.10. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА пред оперативен третман во однос на големина на туморот

СЕА	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
под реф. вредност	15	6	21
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните и големината на туморот ( $p=0,5904$ ) пред оперативниот зафат. Значи големината на туморот нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните пред операција.

Зголемени вредности на СЕА после операција, беа регистрирани само кај едно лице кое имаше големина на туморска маса T1/T2. Табела 4.11.

Табела 4.11. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА после оперативен третман во однос на големина на туморот

СЕА	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	1	0	1
под реф. вредност	18	8	26
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на СЕА над референтните и големината на туморот ( $p=0,7037$ ) по оперативниот зафат. Значи големината на опериралиот тумор нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните после операција.

Од вкупно 6 лица со зголемени вредности на СЕА пред операција, кај 3 (50,0%) беа дијагностицирани позитивни регионални лимфни јазли на вратот. Табела 4.12.

Табела 4.12. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА пред операт. третман во однос на метастази во регион. лимфни јазли

СЕА	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)
под реф. вредност	7	14	21
вкупно	10	17	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните и појавата на позитивни регионални лимфни јазли на вратот ( $p=0,387$ ) пред оперативниот зафат. Значи појавата на позитивни лимфни јазли на вратот нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните пред операција.

Зголемени вредности на СЕА после операција, беа регистрирани само кај едно лице кое имаше позитивни лимфни јазли во вратната регија. Табела 4.13.

Табела 4.13. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА по операт. третман во однос на метастази во регионални лимфни јазли

СЕА	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	1	0	1
под реф. вредност	9	17	26
вкупно	10	17	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички значајна зависност помеѓу регистрираните зголемени вредности на СЕА над референтните и постоењето на позитивните лимфни јазли ( $p=0,3703$ ) по оперативниот зафат. Значи постоењето на позитивни локални лимфни јазли нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните после операција.

Од вкупно 6 лица со покачени вредности на СЕА пред операција, кај 3 (50,0%) беше одреден стадиум на болест I и II, а кај 3 (50,0%) испитаника III и IV. Табела 4.14.

Табела 4.14. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА пред оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

СЕА	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100%)
под реф. вредност	14	7	21
вкупно	17	10	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,387$ ) пред оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните пред операција.

Зголемени вредности на СЕА по операција, беа регистрирани само кај едно лице кое беше со стадиум на болест III/IV. Табела 4.15.

Табела 4.15. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА после оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

СЕА	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	0	1	1
под реф. вредност	17	9	26
вкупно	17	10	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на

СЕА над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,3703$ ) по оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните после операција.

Од вкупно 6 испитаника со зголемени вредности на СЕА пред операција, кај 4 (66,7%) беше одредена диференцијација G1/G2, а кај 2 (33,3%) лица G3/G4. Табела 4.16.

Табела 4.16. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА пред оперативен третман во однос на диференцијацијата на клетките

СЕА	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
под реф. вредност	18	3	21
Вкупно	22	5	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните и хистопатолошката диференцијација на клетките кај нашите испитаници ( $p=0,3030$ ) пред оперативниот зафат. Значи степенот на диференцијацијата на клетките нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните пред операција.

Зголемени вредности на СЕА по операција, беа регистрирани само кај едно лице кое имаше степен на диференцијација G3/G4. Табела 4.17.

Табела 4.17. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА после оперативен третман во однос на диференцијацијата на клетките

СЕА	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	0	1	1
под реф. вредност	22	4	26
вкупно	22	5	27

Анализата со Fisher exact тестот покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните и степенот на диференцијација на клетките ( $p=0,1851$ ) по оперативниот зафат. Значи степенот на патохистолошката диференцијација на клетките, нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните после операција.

Зголемени вредности на СЕА после операција, беа регистрирани само кај едно лице кое имаше позитивни хируршки работи. Таб. 4.18.

Табела 4.18. Дистрибуција на испитаници според вредностите на СЕА после оперативен третман во однос на присуство на туморски клетки на хируршките работи

СЕА	HiR(+)	HiR(-)	вкупно
над реф. вредност	1	0	1
под реф. вредност	6	20	26
вкупно	7	20	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на СЕА над референтните и присуство на туморски клетки на хируршките работи ( $p=0,2592$ ) по оперативниот зафат. Значи позитивните хируршки работи немаат статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на СЕА над референтните после операција.

### SCC-Ag

Зголемени вредности (над референтните) за SCC-Ag регистриравме кај 15 (55,6%) лица пред оперативен третман и кај 3 (11,1%) лица од испитуваната група три недели по извршената операција. Табела 4.19.

Табела 4.19. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag пред и по оперативен третман

SCC-Ag	пред операција	по операција
над реф. вредност	15 (55,6%)	3 (11,1%)
под реф. вредност	12 (44,4%)	24 (88,9%)
вкупно	27 (100,0%)	27 (100,0%)

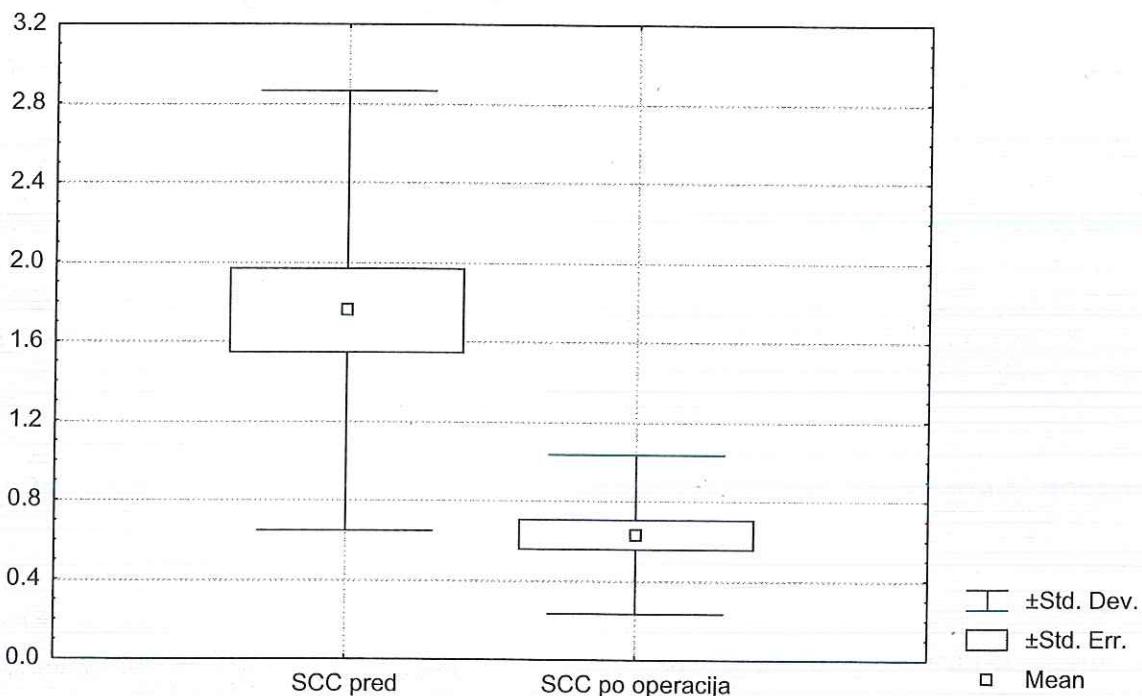
Анализата со помош на Fisher exact тестот покажа дека постои јака, статистички сигнификантна корелација помеѓу регистрираните вредности на SCC-Ag (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман за  $p=0,0006$ .

На табела 4.20. и Графикон 4.9. се прикажани средните вредности на SCC-Ag пред и после оперативен третман кај испитаниците со орален карцином. Анализата со помош на Student-овиот  $t$ -тест за аритметички средини покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на средните вредности на SCC-Ag пред и по операција ( $t=6,137$ ;  $p=0,00002$ ).

Табела 4.20. Средни вредности на SCC-Ag пред и после операт. зафат

SCC-Ag пред операција				SCC-Ag по операција			
просек	SD	max.	min.	просек	SD	max.	min.
1,75	1,10	4,9	0,20	0,63	0,40	1,8	0,0
$T=6,137$				$df=26$			
$p=0,00002$							

Графикон 4.9. Средни вредности на SCC-Ag пред и после операт. зафат  
Sredni vrednosti na SCC pred i po operativen zafat



Од вкупно 15 лица со зголемени вредности на SCC-Ag пред операција, кај 8 (53,3%) беше одредена големина на туморска маса T1/T2, а кај 7 (46,7%) испитаника T3/T4. Табела 4.21.

Табела 4.21. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag пред оперативен третман во однос на големина на туморот

SCC-Ag	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (100%)
под реф. вредност	11	1	12
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека постои статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните и големината на туморската маса ( $p=0,0377$ ) пред оперативниот зафат. Значи големината на туморот има статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните пред операција. Кај 8 лица, од вкупно 9 со T3/T4, вредностите на SCC-Ag се над референтните пред операција.

Покачени вредности на SCC-Ag по операција, беа регистрирани кај 3 лица, од кои, 1 лице имаше големина на туморска маса T1/T2, а другите двајца големина на туморска маса T3/T4. Табела 4.22.

Табела 4.22. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag после оперативен третман во однос на големина на туморот

SCC-Ag	T1/T2	T3/T4	Вкупно
над реф. вредност	1	2	3
под реф. вредност	18	6	24
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на SCC-Ag над референтните и големината на туморската маса ( $p=0,2010$ ) по оперативниот зафат. Значи големината на оперираниот тумор нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC над референтните после операција.

Од вкупно 15 лица со зголемени вредности на SCC-Ag пред операција, кај 9 (60,0%) беа дијагностицирани позитивни локални лимфни јазли на вратот. Табела 4.23.

Табела 4.23. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag пред операт. третман во однос на метастази во регион. лимфни јазли

SCC-Ag	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	9 (60%)	6 (40%)	15 (100%)
под реф. вредност	1	11	12
вкупно	10	17	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека постои статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните и појавата на позитивни локални лимфни јазли на вратот ( $p=0,0075$ ) пред оперативниот зафат. Значи појавата на позитивни лимфни јазли на вратот има статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC над референтните пред операција.

Зголемени вредности на SCC-Ag по операција, беа регистрирани кај тројца испитаници, од кои, две лица имаа позитивни лимфни јазли во вратната регија. Табела 4.24.

Табела 4.24. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag после опер. третман во однос на метастази во регион. лимфни јазли

SCC-Ag	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)
под реф. вредност	8	16	24
вкупно	10	17	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички значајна зависност помеѓу регистрираните зголемени вредности на SCC-Ag над

референтните и постоењето на позитивните лимфни јазли ( $p=0,3026$ ) по оперативниот зафат. Значи постоењето на позитивни локални лимфни јазли нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните после операција.

Од вкупно 15 лица со зголемени вредности на SCC-Ag пред операција, кај 6 (40,0%) беше одреден стадиум на болест I и II, а кај 9 (60,0%) испитаника III и IV. Табела 4.25.

Табела 4.25. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag пред оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

SCC-Ag	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	6 (40,0%)	9 (60,0%)	15 (100%)
под реф. вредност	11	1	12
вкупно	17	10	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека постои статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,0075$ ) пред оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста има статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC над референтните пред операција.

Зголемени вредности на SCC-Ag по операција, беа регистрирани кај три лица, од кои, двајца беа со стадиум на болест III/IV. Табела 4.26.

Табела 4.26. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag после оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

SCC-Ag	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	1	2	3
под реф. вредност	16	8	24
вкупно	17	10	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на SCC-Ag над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,3026$ ) по оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните после операција.

Од вкупно 15 испитаника со зголемени вредности на SCC-Ag пред операција, кај 12 (80%) беше одредена диференцијација G1/G2, а кај 3 (20%) лица G3/G4. Табела 4.27.

Табела 4.27. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag пред оперативен третман во однос на диференцијацијата на клетките

SCC-Ag	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)
под реф. вредност	10	2	12
вкупно	22	5	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните и хистопатолошката диференцијација на клетките кај нашите испитаници ( $p=0,6121$ ) пред оперативниот зафат. Значи степенот на диференцијацијата на клетките нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните пред операција.

Зголемени вредности на SCC-Ag по операција, беа регистрирани кај три лица, од кои, едно имаше степен на диференцијација G3/G4. Табела 4.28.

Табела 4.28. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag после оперативен третман во однос на диференцијацијата на клетките

SCC-Ag	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	2	1	3
под реф. вредност	20	4	24
вкупно	22	5	27

Анализата со Fisher exact тестот покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на SCC-Ag над референтните и степенот на диференцијација на клетките ( $p=0,4701$ ) по оперативниот зафат. Значи степенот на патохистолошката диференцијација на клетките, нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните после операција. SCC-Ag.

Зголемени вредности на SCC-Ag после операција, беа регистрирани кај три лица, од кои, само кај едно лице имаше позитивни хируршки работи. Табела 4.29.

Табела 4.29. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag после операт. третман во однос на присуство на туморски клетки на хируршките работи

SCC-Ag	HiR(+)	HiR(-)	вкупно
над реф. вредност	1	2	3
под реф. вредност	6	18	24
вкупно	7	20	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на SCC-Ag над референтните и присуство на туморски клетки на хируршките работи ( $p=0,5983$ ) по оперативниот зафат. Значи позитивните хируршки работи немаат статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните после операција.

### CYFRA 21-1

Покачени вредности за CYFRA 21-1 регистриравме кај 6 (22,2%) лица пред оперативен третман и кај 2 (7,4%) лица од испитуваната група три недели по извршената операција. Табела 4.30.

Табела 4.30. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 пред и после оперативен третман

CYFRA 21-1	пред операција	по операција
над реф. вредност	6 (22,2%)	2 (7,4%)
под реф. вредност	21 (77,8%)	25 (92,6%)
вкупно	27 (100,0%)	27 (100,0%)

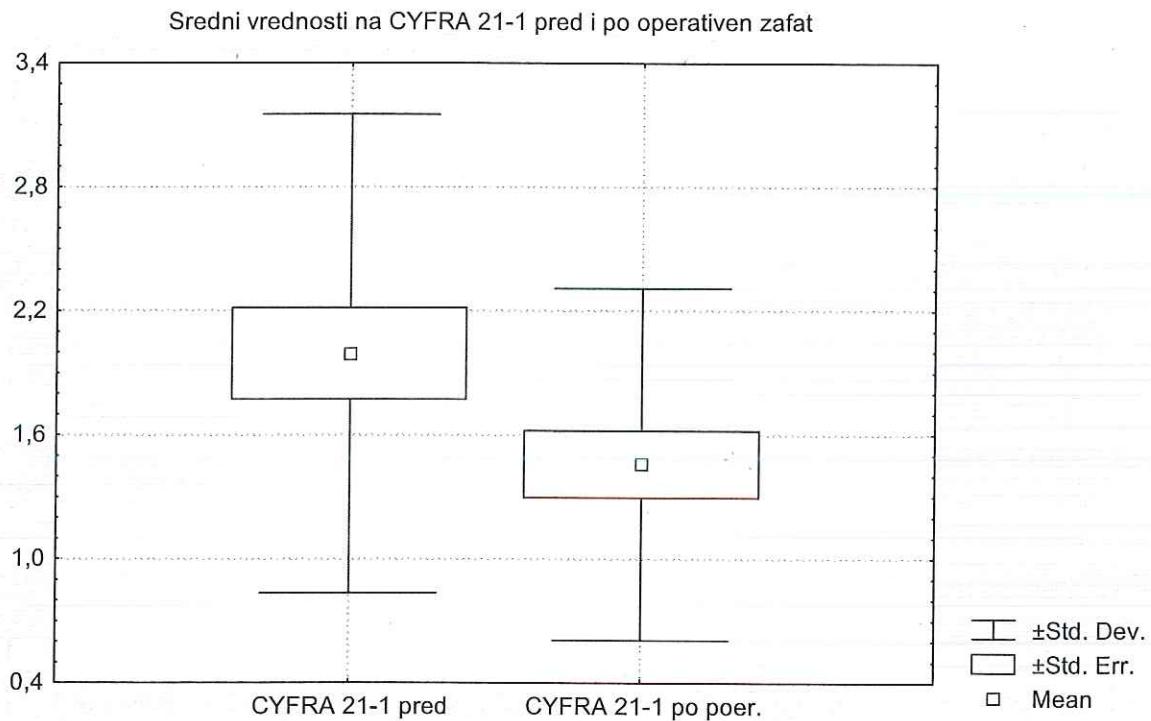
Анализата со помош на Fisher exact тестот покажа дека не постои статистички сигнификантна корелација помеѓу регистрираните вредности на CYFRA 21-1 (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман за  $p=0,1250$ .

На Табела 4.31. и Графикон 10. се прикажани средните вредности на CYFRA 21-1 пред и после оперативен третман кај испитаниците со орален карцином. Анализата со помош на Student-овиот t-тест за аритметички средини покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на средните вредности на CYFRA 21-1 пред и по операција ( $t=2,484$ ;  $p=0,0197$ ).

Табела 4.31. Средни вредности на CYFRA 21-1 пред и после оперативен зафат

CYFRA 21-1 пред операција				CYFRA 21-1 по операција			
просек	SD	max.	min.	просек	SD	max.	min.
1,99	1,16	3,6	0,10	1,46	0,85	3,4	0,10
$T=2,484$		$df=26$		$p=0,0197$			

Графикон 4.10. Средни вредности на CYFRA 21-1 пред и после оперативен зафат



Од вкупно 6 лица со зголемени вредности на CYFRA 21-1 пред операција, кај 4 (66,7%) беше одредена големина на туморска маса T1/T2, а кај 2 (33,3%) испитаника T3/T4. Табела 4.34.

Табела 4.32. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 пред оперативен третман во однос на големина на туморот

CYFRA 21-1	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6 (100%)
под реф. вредност	15	6	21
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнifikантна зависност помеѓу зголемените вредности на CYFRA 21-1 над референтните и големината на туморската маса ( $p=0,5904$ ) пред оперативниот зафат. Значи големината на туморот нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните пред операција.

Зголемени вредности на CYFRA 21-1 по операција, беа регистрирани кај три лица, од кои, двајца имаа големина на туморска маса T1/T2. Табела 4.33.

Табела 4.33. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 после оперативен третман во однос на големината на туморот

CYFRA 21-1	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	2	1	3
под реф. вредност	17	7	24
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на CYFRA 21-1 над референтните и големината на туморската маса ( $p=0,4871$ ) по оперативниот зафат. Значи големината на оперираниот тумор нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните после операција.

Од вкупно 6 лица со зголемени вредности на CYFRA 21-1 пред операција, кај 5 (83,3%) беа дијагностицирани позитивни (локални) лимфни јазли на вратот. Табела 4.34.

Табела 4.34. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 пред операт. третман во однос на метастази во рег. лимфни јазли

CYFRA 21-1	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
под реф. вредност	5	16	21
вкупно	10	17	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека постои статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните и појавата на позитивни локални лимфни јазли на вратот ( $p=0,0152$ ) пред оперативниот зафат. Значи појавата на позитивни лимфни јазли на вратот има статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните пред операција.

Зголемени вредности на CYFRA 21-1 по операција, беа регистрирани само кај две лица, од кои, едно имаше позитивни лимфни јазли на вратната регија. Табела 4.35.

Табела 4.35. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 по операт. третман во однос на метастази во регион. лимфни јазли

CYFRA 21-1	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	1	1	2
под реф. вредност	9	16	25
вкупно	10	17	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички значајна зависност помеѓу регистрираните зголемени вредности на CYFRA 21-1

над референтните и постоењето на позитивните лимфни јазли ( $p=0,6125$ ) по оперативниот зафат. Значи постоењето на позитивни локални лимфни јазли нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните после операција.

Од вкупно 6 лица со зголемени вредности на CYFRA 21-1 пред операција, кај 5 (83,3%) беше одреден стадиум на болест I и II, а кај 1 (16,7%) испитаник III и IV. Табела 4.36.

Табела 4.36. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 пред оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

CYFRA 21-1	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
под реф. вредност	12	9	21
вкупно	17	10	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,3625$ ) пред оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните пред операција.

Зголемени вредности на CYFRA 21-1 по операција, беа регистрирани само кај 2 лица, од кои едно беше со стадиум на болест III/IV. Табела 4.37.

Табела 4.37. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 после оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

CYFRA 21-1	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	1	1	2
под реф. вредност	16	9	25
вкупно	17	10	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на CYFRA 21-1 над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,6125$ ) по оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста нема статистички значајно влијание на зголемените на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните после операција.

Од вкупно 6 испитаника со зголемени вредности на CYFRA 21-1 пред операција, кај 5 (83,3%) беше одредена диференцијација G1/G2, а кај 1 (16,7%) лице G3/G4. Табела 4.38.

Табела 4.38. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 пред операт. третман во однос на диференцијацијата на клетките

CYFRA 21-1	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100%)
под реф. вредност	17	4	21
вкупно	22	5	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните и хистопатолошката диференцијација на клетките кај нашите испитаници ( $p=0,6968$ ) пред оперативниот зафат. Значи степенот на диференцијацијата на клетките нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните пред операција.

Зголемени вредности на CYFRA 21-1 по операција, беа регистрирани само кај две лица кои имаа степен на диференцијација G1/G2. Табела 4.39.

Табела 4.39. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 после операт. третман во однос на диференцијацијата на клетките

CYFRA 21-1	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	2	0	2
под реф. вредност	20	5	25
вкупно	22	5	27

Анализата со Fisher exact тест - от покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на CYFRA 21-1 над референтните и степенот на диференцијација на клетките ( $p=0,6581$ ) по оперативниот зафат. Значи степенот на патохистолошката диференцијација на клетките, нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните после операција.

Зголемени вредности на CYFRA 21-1 после операција, беа регистрирани само кај две лица, од кои едно имаше позитивни хируршки работи. Табела 4.40.

Табела 4.40. Дистрибуција на испитаниците според вредностите на CYFRA 21-1 после оперативен третман во однос на присуство на туморски клетки на хируршките работи

CYFRA 21-1	HiR(+)	HiR(-)	вкупно
над реф. вредност	1	1	2
под реф. вредност	6	19	25
вкупно	7	20	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на CYFRA 21-1 над референтните и присуство на туморски клетки на хируршките работи ( $p=0,4586$ ) по оперативниот зафат. Значи позитивните хируршки работи немаат статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните после операција.

### **β-2-Microglobulin**

Покачени вредности (над референтните) за β-2-Microglobulin регистрираавме кај 16 (59,3%) лица пред оперативен третман и кај 10 (37,0%) лица од испитуваната група три недели по извршената операција. Табела 4.41.

Табела 4.41. Дистрибуција на испитаници според вредностите на β-2-M пред и после оперативен третман

β-2-Microglobulin	пред операција	по операција
над реф. вредност	16 (59,3%)	10 (37%)
под реф. вредност	11 (40,7%)	17 (63%)
вкупно	27 (100,0%)	27 (100,0%)

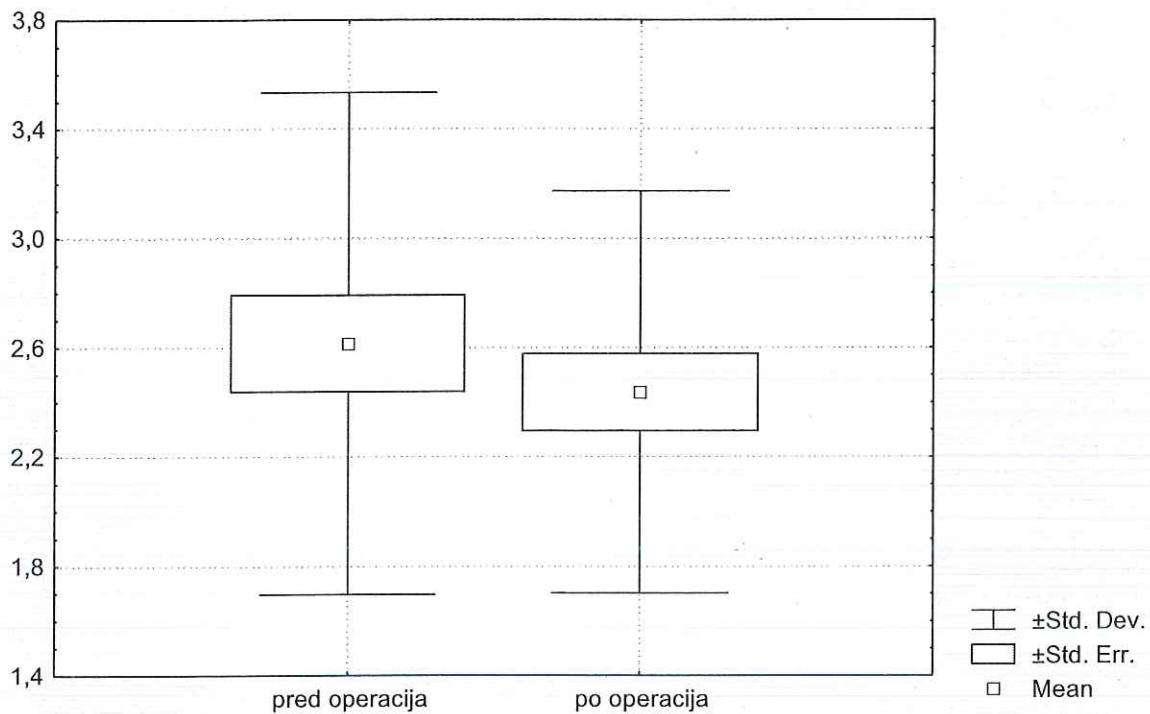
Анализата со помош на  $\chi^2$ -тестот покажа дека не постои статистички сигнификантна зависност (корелација) помеѓу регистрираните вредности на β-2-Microglobulin (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман ( $\chi^2=2,67$ ;  $df=1$ ;  $p=0,1022$ ).

На Табела 4.42 и Графикон 4.11. се прикажани средните вредности на β-2-Microglobulin пред и после оперативен третман кај испитаниците со орален карцином. Анализата со помош на Student-овиот  $t$ -тест за аритметички средини покажа дека непостојат статистички значајни разлики во однос на средните вредности на β2-Microglobulin пред и по операција ( $t=1,735$ ;  $p=0,0945$ ).

Табела 4.42. Средни вредности на β-2-M пред и по оперативен зафат

β-2-Microglobulin пред операција				β-2-Microglobulin по оперерација			
просек	SD	max.	min.	просек	SD	max.	Min.
2,62	0,92	4,5	0,90	2,44	0,73	4,2	0,80
$T=1,735$				$df=26$ $p=0,0945$			

Графикон 4.11. Средни вредности на  $\beta$ -2-M пред и по оперативен зафат



Од вкупно 16 лица со зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin пред операција, кај 8 (50%) беше одредена големина на туморска маса T1/T2 и кај 8 (50%) испитаника T3/T4. Табела 43.

Табела 4.43. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M пред оперативен третман во однос на големината на туморот

$\beta$ -2-Microglobulin	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)
под реф. вредност	11	0	11
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека постои силна статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и големината на туморската маса ( $p=0,0058$ ) пред оперативниот зафат. Значи големината на туморот има статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните пред операција.

Зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin по операција, беа регистрирани кај 10 лица, од кои, 8 имаа големина на туморска маса T3/T4. Табела 4.44.

Табела 4.44. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M после оперативен третман во однос на големината на туморот

$\beta$ 2-Microglobulin	T1/T2	T3/T4	вкупно
над реф. вредност	2	8	10
под реф. вредност	17	0	17
вкупно	19	8	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека има статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и големината на туморската маса ( $p=0,0002$ ) по оперативниот зафат. Значи големината на оперираниот тумор има силно, статистички значајно влијание на зголемувањето или одржувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и после операција.

Од вкупно 16 лица со зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin пред операција, кај 6 (37,5%) беа дијагностицирани позитивни (локални) лимфни јазли на вратот. Табела 4.45.

Табела 4.45. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M пред операт. третман во однос на метастази во регион. лимфни јазли

$\beta$ 2-Microglobulin	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100%)
под реф. вредност	4	7	11
вкупно	10	17	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и појавата на позитивни локални лимфни јазли на вратот ( $p=0,6368$ ) пред оперативниот зафат. Значи појавата на позитивни лимфни јазли на вратот нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните пред операција.

Зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin по операција, беа регистрирани кај 10 лица, од кои, 6 имаа позитивни лимфни јазли на вратната регија. Табела 4.46.

Табела 4.46. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M после операт. третман во однос на метастази во регион. лимфни јазли

$\beta$ 2-Microglobulin	N(+)	N(-)	вкупно
над реф. вредност	6	4	10
под реф. вредност	4	13	17
вкупно	10	17	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички значајна зависност помеѓу регистрираните зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и постоењето на позитивните лимфни јазли ( $p=0,0697$ ) по оперативниот зафат. Значи постоењето на позитивни локални лимфни јазли нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните после операција.

Од вкупно 16 лица со зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin пред операција, кај 9 (56,3%) беше одреден стадиум на болест I/II, а кај 7 (43,7%) испитаника III/IV. Табела 4.47.

Табела 4.47. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M пред оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

$\beta$ -2-Microglobulin	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	9 (56,3%)	7 (43,7%)	16 (100%)
под реф. вредност	8	3	11
вкупно	17	10	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,3235$ ) пред оперативниот зафат. Значи стадиумот на болеста нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните пред операција.

Зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin по операција, беа регистрирани кај 10 лица, од кои, 7 беа со стадиум на болест III/IV. Табела 4.48.

Табела 4.48. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M после оперативен третман во однос на стадиумот на болеста

$\beta$ -2-Microglobulin	I/II	III/IV	вкупно
над реф. вредност	3	7	10
под реф. вредност	14	3	17
вкупно	17	10	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека постои статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и стадиумот на болеста ( $p=0,0127$ ) по оперативниот зафат. Значи повисоките стадиуми на болеста (III/IV) имаат статистички значајно влијание на зголемувањето, или одржувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и после операција.

Од вкупно 16 испитаника со зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin пред операција, кај 14 (88%) беше одредена диференцијација G1/G2, а кај 2 (22%) лица G3/G4. Табела 4.49.

Табела 4.49. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M пред оперативен третман во однос на диференцијација на клетките

$\beta$ -2-Microglobulin	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	14 (88%)	2 (22%)	16 (100%)
под реф. вредност	8	3	11
вкупно	22	5	27

Анализата со Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и хистопатолошката диференцијација на клетките кај нашите испитаници ( $p=0,3164$ ) пред оперативниот зафат. Значи степенот на диференцијацијата на клетките нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните пред операција.

Зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin по операција, беа регистрирани кај 10 лица, од кои, 8 имаа степен на диференцијација G1/G2 . Табела 4.50.

Табела 4.50. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M после оперативен третман во однос на диференцијација на клетките

$\beta$ -2-Microglobulin	G1/G2	G3/G4	вкупно
над реф. вредност	8	2	10
под реф. вредност	14	3	17
вкупно	22	5	27

Анализата со Fisher exact тестот покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и степенот на диференцијација на клетките ( $p=0,6254$ ) по оперативниот зафат. Значи степенот на патохистолошката диференцијација на клетките, нема статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните после операција.

Зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin после операција, беа регистрирани кај 10 лица, од кои, 5 имаа позитивни хируршки работи. Табела 4.51.

Табела 4.51. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M после оперативен третман во однос на присуство на туморски клетки на хируршките работи

$\beta$ -2-Microglobulin	HiR(+)	HiR(-)	вкупно
над реф. вредност	5	5	10
под реф. вредност	2	15	17
вкупно	7	20	27

Анализата со помош на Fisher exact тест покажува дека нема статистички сигнификантна зависност помеѓу зголемените вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и присуство на туморски клетки на хируршките работи ( $p=0,0645$ ) по оперативниот зафат. Значи позитивните хируршки работи немаат статистички значајно влијание на зголемувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните после операција.

### **Сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност**

Од вкупно 9 лица со зголемени вредности на CEA, 6 лица беа од испитуваната а 3 беа од контролната група. Табела 4.52.

Табела 4.52. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CEA пред оперативен третман во однос на анализираните групи

CEA	испитувана гр.	контролна гр.	вкупно
над реф. вредност	6	3	9
под реф. вредност	21	22	43
вкупно	27	25	52

Со тестот за специфичност, сензитивност и предиктивна вредност, за CEA добивме сензитивност 22,2%, специфичност 88%, позитивна предиктивна вредност од 66,7% и негативна предиктивна вредност од 51,2%.

Од вкупно 17 лица со зголемени вредности на SCC-Ag, 15 лица беа од испитуваната а 2 беа од контролната група. Табела 4.53.

Табела 4.53. Дистрибуција на испитаници според вредностите на SCC-Ag пред оперативен третман во однос на анализираните групи

SCC	испитувана гр.	контролна гр.	вкупно
над реф. вредност	15	2	17
под реф. вредност	12	23	35
вкупно	27	25	52

Со тестот за специфичност, сензитивност и предиктивна вредност, за SCC-Ag, добивме сензитивност 55%, специфичност 92%, позитивна предиктивна вредност од 88% и негативна предиктивна вредност од 65,7%.

Од вкупно 11 лица со зголемени вредности на CYFRA 21-1, 15 лица беа од испитуваната а 2 беа од контролната група. Табела 4.54.

Табела 4.54. Дистрибуција на испитаници според вредностите на CYFRA 21-1 пред оперативен третман во однос на анализираните групи

CYFRA 21-1	испитувана гр.	контролна гр.	вкупно
над реф. вредност	6	5	11
под реф. вредност	21	20	41
вкупно	27	25	52

Со тестот за специфичност, сензитивност и предиктивна вредност, за CYFRA 21-1, добивме сензитивност 22,2%, специфичност 80%, позитивна предиктивна вредност од 54,5% и негативна предиктивна вредност од 48,8%.

Од вкупно 25 лица со зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin, 16 лица беа од испитуваната а 9 беа од контролната група. Табела 4.55.

Табела 4.55. Дистрибуција на испитаници според вредностите на  $\beta$ -2-M пред оперативен третман во однос на анализираните групи

$\beta$ -2-Microglobulin	испитувана гр.	контролна гр.	вкупно
над реф. вредност	16	9	25
под реф. вредност	11	16	27
вкупно	27	25	52

Со тестот за специфичност, сензитивност и предиктивна вредност, за  $\beta$ -2-Microglobulin, добивме сензитивност 59%, специфичност 64%, позитивна предиктивна вредност од 64% и негативна предиктивна вредност од 59,3%.

Табела 4.56. Специфичност, сензитивност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност кај CEA, SCC, CYFRA 21-1,  $\beta$ -2-Microglobulin

	Se	Sp	+ rv	- rv
CEA	22,2	88	66,7	51,2
SCC	55	92	88	65,7
CYFRA 21-1	22,2	80	54,5	48,8
$\beta$ -2- Microglobulin	59	64	64	59,3

## **5. ДИСКУСИЈА**

---

### **СЕА**

Зголемени вредности, над референтните (пред оперативен третман), земајќи го во предвид и податокот дали е испитаникот пушач, за СЕА регистриравме кај 22,2% од пациентите. Во податоците од литературата, процентот на покачени вредности за СЕА кај пациенти со орален карцином се движи од 14% до 43,4% (14% - Ogawa<sup>59</sup>, 1999; 19% - Kuo<sup>37</sup>, 1992; 31% - Kurokawa<sup>39</sup>, 1997; 34,5% - Kurokawa<sup>38</sup>, 1993; 43,4% - Zoller<sup>91</sup>, 1990). Резултатите што ги добивме од испитувањето за СЕА покажуваат дека не постои статистички сигнификантна корелација помеѓу регистрираните вредности за СЕА (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман. Овие наши резултати се во согласност со резултатите на Soderholm<sup>72</sup>, 1992, кај 60 пациенти со орален планоцелуларен карцином, кои покажуваат дека нема разлика помеѓу предоперативното ниво на СЕА со нивото во тек на следењето по оперативниот третман (независно дали понатаму имало или не, повторување на болеста). Исто така, во студијата на Zoller<sup>91</sup>, 1990, серумските вредности на СЕА не се намалиле после третманот. Но од друга страна, во однос на средните вредности за СЕА кај нашите испитаници анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ( $p<0,05$ ) пред и по операција. *Можеби ова се должи на податокот дека 4 лица од вкупно 6 со покачени вредности над референтните биле пушачи, а по оперативниот третман престанале да пушат.* Недостаток на СЕА е што во границите 5-10 ng/ml се преклопуваат серумски концентрации за СЕА кај здрави пушачи и пациенти со карциноми од различно потекло. Krimmel<sup>36</sup> 1998, за серумските вредности на СЕА заклучува дека повеќе може да се поврзат со навиката за пушење на пациентите, отколку со состојбата на нивната болест, а Costey<sup>13</sup> 2004, вели дека концентрациите на СЕА пропорционално се зголемуваат со бројот на испушени цигари.

Во однос на големината на туморот добивме дека таа нема статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на СЕА над референтните. Ова е во согласност со резултатите од истражувањата на Zoller<sup>91</sup>, 1990, и Kuo<sup>37</sup> 1992, а спротивно со резултатите на Schroder<sup>66</sup> 1986, кој оралниот карцином го испитувал заедно со други планоцелуларни карциноми на глава и врат.

Во нашето истражување појавата на позитивни регионални лимфни јазли на вратот нема статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на СЕА и ваков наод најдовме кај двајца автори кои го испитувале овој сооднос – Soderholm<sup>72</sup>, 1992, и Kuo<sup>37</sup>, 1992.

Во истражувањето, за СЕА добивме сензитивност 22,2%, специфичност 88%, позитивна предиктивна вредност од 66,7% и негативна предиктивна вредност од 51,2%. Од податоци од

литературата за СЕА, резултатите покажуваат дека серумскиот СЕА есеј не е доволно сензитивен за рана детекција кај оралниот карцином, Soderholm<sup>72</sup>, 1992. Вредностите за сензитивноста се движат од 14% до 43,4%<sup>37,38,39,59,91</sup>.

### SCC-Ag

Зголемени вредности, над референтните (пред оперативен третман) за SCC-Ag регистриравме кај 55,6% од пациентите. Во податоците од литературата, процентот на покачени вредности за SCC-Ag кај пациенти со орален карцином се движи од 24% до 63,3% (24% - Hellner<sup>28</sup>, 1989; 33,3% - Zoller<sup>91</sup>, 1990; 34% - Fischbach<sup>19</sup>, 1988; 38% - Fischbach<sup>20</sup>, 1990; 38,1% - Kurokawa<sup>39</sup>, 1997; 41,4 % - Kurokawa<sup>38</sup>, 1993; 42,6% - Nagumo<sup>57</sup>, 1990; 63,3% - Tsuji<sup>83</sup>, 1989).

Резултатите што ги добивме од испитувањето за SCC-Ag покажуваат дека постои статистички сигнификантна корелација ( $p<0,05$ ) помеѓу регистрираните вредности за SCC-Ag (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман. Овие наши резултати се во согласност со резултатите на Zoller<sup>91</sup>, 1990; Nagumo<sup>57</sup>, 1990, и Fischbach<sup>20</sup>, 1990, кој нагласува дека во неговото истражување освен еден, сите 28 пациенти за SCC-Ag имале нормални вредности после оперативниот третман.

Во однос на големината на туморот добивме дека таа има статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на SCC-Ag над референтните. Ова е во согласност со резултатите од истражувањата на Yoshida<sup>89</sup>, 1989; Zoller<sup>91</sup>, 1990, и Krimmel<sup>36</sup>, 1998.

Во нашето истражување, стадиумот на болеста има статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на SCC-Ag и ваков наод најдовме во истражувањата на Yoshida<sup>89</sup>, 1989; Makrantonakis<sup>47</sup>, 1999, и Nagumo<sup>57</sup>, 1990.

За диференцијацијата на клетките најдовме дека таа нема статистички значајно влијание на покачените вредности на SCC-Ag кај нашите испитаници, што е во согласност со резултатите на Tsuji<sup>83</sup>, 1989, и Yoshida<sup>89</sup>. 1989, а спротивно на резултатите од Nagumo<sup>57</sup>, 1990, кои покажале повисоки концентрации кај полошо диференцирани карциноми.

Во истражувањето, за SCC-Ag, добивме сензитивност 55%, специфичност 92%, позитивна предиктивна вредност од 88% и негативна предиктивна вредност од 65,7%. Од податоците од литература за SCC-Ag, кај оралниот карцином вредностите за сензитивноста се движат од 24% до 63,3%<sup>28,91,19,20,39,38,57,83</sup>.

## CYFRA 21-1

Зголемени вредности, над референтните (пред оперативен третман) за CYFRA 21-1 регистриравме кај 22,2% од пациентите. Во податоците од литературата, процентот на покачени вредности за CYFRA 21-1 кај пациенти со орален карцином се движи од 25,6% до 96% (25,6% - Yen<sup>88</sup>, 1998; 38,1% - Kurokawa<sup>39</sup>, 1997; 57% - Zhong<sup>90</sup>, 2006; 96% - Nagler<sup>56</sup>, 1999).

Резултатите што ги добивме од испитувањето за CYFRA 21-1 покажуваат дека не постои статистички сигнификантна корелација помеѓу регистрираните вредности за CYFRA 21-1 (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман. Овие наши резултати не се во согласност со резултатите на Nagler<sup>56</sup> кои покажуваат сигнификантно намалување ( $p<0,05$ ) на серумското ниво на CYFRA 21-1 за 47% после оперативен третман. Од друга страна, во однос на средните вредности за CYFRA 21-1 кај нашите испитаници анализата покажа дека постојат статистички значајни разлики ( $p<0,05$ ) пред и по операција, и тоа *веројатно се должи на големата стандардна девијација, односно силното влијание на екстремните вредности врз просечната вредност.* Kuropkat<sup>40</sup>, 2002, изнесува многу сличен податок (широк распон на серумски вредности) во својата студија врз 25 пациенти.

Во однос на големината на туморот добивме дека таа нема статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните што е во согласност со резултатите од истражувањето на Kuropkat<sup>40</sup>, 2002.

Во нашето истражување појавата на позитивни регионални лимфни јазли на вратот нема статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на CYFRA 21-1. Од достапната литература овој наод е во спротивност со наодите на Doweck<sup>16</sup>, 1995, и Michida<sup>51</sup>, 1996, (кој во својата студија нашол дека сите пациенти со позитивни регионални јазли за CYFRA 21-1 имале вредности над референтните), а е во согласност со наодот на Kuropkat<sup>40</sup>, 2002.

Нашите резултати за големината на туморот и диференцијацијата на клетките покажуваат дека истите немаат статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на CYFRA 21-1 над референтните и истите се во спротивност со резултатите на Doweck<sup>16</sup>, 1995.

Во истражувањето, за CYFRA 21-1, добивме сензитивност 22,2%, специфичност 80%, позитивна предиктивна вредност од 54,5% и негативна предиктивна вредност од 48,8%. Од податоците од литература за CYFRA 21-1, кај оралниот карцином вредностите за сензитивноста се движат од 25,6% до 96%<sup>88,39,90,56</sup>, за специфичноста од 87% до 96,4%<sup>56,16,90</sup>, за позитивната предиктивна вредност од 75% до 93%<sup>16,56</sup> и за негативната предиктивна вредност од 53% до 89%<sup>56,16</sup>.

## $\beta$ -2-Microglobulin

До денес направени се многу малку истражувања за  $\beta$ -2-Microglobulin како туморски маркер кај оралниот карцином. Во прегледната литература најдовме вкупно пет истражувања и кај сите нив резултатите покажуваат сигнификантно зголемени вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin кај оралниот карцином (Lin<sup>43</sup>, 1986; Manzar<sup>48</sup>, 1992; Anil<sup>5</sup>, 1995; Olyai<sup>60</sup>, 1998; Silvia<sup>71</sup>, 2002).

Средната вредност за  $\beta$ -2-Microglobulin кај нашите испитаници изнесува  $2,62 \pm 0,92$  mg/L, додека зголемени вредности, над референтните (пред оперативен третман), за истиот маркер регистриравме кај 59,3% од испитаниците. Во истражувањето на Silvia<sup>71</sup>, 2002, средната вредност за  $\beta$ -2-Microglobulin изнесува  $2,69 \pm 0,11$  mg/L, а зголемени вредности, над референтните регистрира кај 66,6% од испитаниците.

Во нашето истражување, анализата покажа дека не постои статистички сигнификантна корелација помеѓу регистрираните вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin (над и под референтните) кај испитаниците пред и после оперативниот третман ( $p>0,05$ ), како и помеѓу регистрираните вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin со стадиумот на болеста, што е во согласност со резултатите од истражувањето на Olyai<sup>60</sup>, 1998, спроведено кај 45 пациенти со орален карцином. Понатаму, со анализа на резултатите добивме дека големината на туморот има статистички значајно влијание на покачувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните пред операција, и дека големината на опериралиот тумор има силно, статистички значајно влијание на покачувањето или одржувањето на вредностите на  $\beta$ -2-Microglobulin над референтните и после операција. Според тоа, вредностите се покачени и пред и по операција, а не се меѓу себе статистички значајно различни, што значи дека туморскиот маркер не е сигурен.

И покрај тоа што податоците од литературата за serumските концентрации на  $\beta$ -2-Microglobulin со солидни тумори се оскудни, истите укажуваат дека високите вредности на  $\beta$ -2-Microglobulin обично се поврзани со дисеминација на примарниот карцином, а поретко со локо-регионалната болест<sup>70,80</sup>. Во нашето истражување, за  $\beta$ -2-Microglobulin, добивме сензитивност 59%, специфичност 64%, позитивна предиктивна вредност од 64% и негативна предиктивна вредност од 59,3%. Со тоа не ги потврдивме сознанијата дека се утврдени одлично високи вредности пред се за сензитивноста и специфичноста кај оралниот карцином ( $Se=66,6\%$ ;  $Sp=95,2\%$ ;  $(+)pV=95\%$ ;  $(-)pV=66,6\%$ )<sup>71</sup>, податоци од литературата кои не наведоа да го вклучиме  $\beta$ -2-Microglobulin во истражувањето.

## **6. ЗАКЛУЧОЦИ**

---

1. Корелација помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и туморското присуство, од испитуваните 4 туморски маркери постои кај CEA и SCC-Ag.
2. Корелација помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и туморскиот стадиум, од испитуваните 4 туморски маркери постои само кај SCC-Ag.
3. Корелација помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и големината на туморот, од испитуваните 4 туморски маркери постои само кај SCC-Ag.
4. Корелација помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и метастази во регионални лимфни јазли на вратот, од испитуваните 4 туморски маркери постои кај SCC-Ag и CYFRA 21-1.
5. Не постои корелација помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и диференцијацијата на туморот, кај ниту еден од испитуваните 4 туморски маркери.
6. Не постои корелација помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и присуството на туморски клетки на хируршките работи, кај ниту еден од испитуваните 4 туморски маркери.
7. Најдобри карактеристики (специфичност, сензитивност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност) од испитуваните 4 туморски маркери покажува SCC-Ag.
8. Од испитуваните 4 туморски маркери самостојно – “соло” може да се употребува само SCC-Ag.
9. SCC-Ag, самостојно или во комбинација со CEA и/или CYFRA 21-1, може да се употребува како показател во следење на терапијата и мониторирање на пациентите, односно курсот на болеста но не и за примарна дијагноза.

## **7. АПСТРАКТ**

---

### **ПРИЛОГ КОН КЛИНИЧКАТА УПОТРЕБА НА ТУМОРСКИ МАРКЕРИ КАЈ ОРАЛНИОТ КАРЦИНОМ**

---

Во студијата се анализирани предоперативните и пооперативните серумските концентрации на туморските маркери CEA, SCC, CYFRA 21-1, и  $\beta$ -2-microglobulin кај 27 пациенти (испитувана група) со орален планоцелуларен карцином. Контролната група ја сочинуваа 25 лица без симптоми и знаци за орален карцином или друга болест.

Сите анализи се работени со потполно автоматизиран анзимски имуноесеј и изведени на ELECSYS 2010 - ROCHE-BOEHRINGER (CEA и Cyfra 21-1) and AxSYM – ABBOTT (SCC и  $\beta$ -2-microglobulin).

На основа на добиените хистопатолошки наоди, испитаниците се поделени на групи според: големина на туморот - T1+T2 и T3+T4; проширеност на туморот (метастази) во регионални лимфни јазли во/на вратот - N(+) и N(-); присуство на туморски клетки на хируршките работи - HiR(+) и HiR(-); диференцијација на туморските клетки - G1+G2 и G3+G4; стадиум на болеста - I+II и III+IV; според полот; и навиката за пушење цигари.

Статистички сигнificantна корелација беше најдена помеѓу:

- серумскиот наод на туморскиот маркер и туморското присуство, кај CEA и SCC-Ag;
- серумскиот наод на туморскиот маркер и туморскиот стадиум, како и со големина на туморот, само кај SCC-Ag;
- серумскиот наод на туморскиот маркер и метастази во регионални лимфни јазли на вратот, кај SCC-Ag и CYFRA 21-1;

Статистички сигнificantна корелација не беше најдена помеѓу серумскиот наод на туморскиот маркер и присуството на туморски клетки на хируршките работи, како и со диференцијацијата на туморот, кај ниту еден од испитуваните туморски маркери.

Најдобри карактеристики (специфичност, сензитивност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност) од испитуваните туморски маркери покажува SCC-Ag, и само тој може да се употребува самостојно – “соло”. SCC-Ag, самостојно или во комбинација со CEA и/или CYFRA 21-1, може да се употребува за следење на терапијата и мониторирање на пациентите, односно курсот на болеста, но не и за примарна дијагноза.

**Клучни зборови:** туморски маркери, орален (плanoцелуларен) карцином, CEA, SCC-Ag, CYFRA 21-1,  $\beta$ -2-microglobulin, сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, туморска големина, метастази, туморски стадиум, хируршки работи.

## **8. ABSTRACT**

---

### **CLINICAL USE OF TUMOR MARKERS IN ORAL CARCINOMA**

We studied the following tumor markers: CEA, SCC, CYFRA 21-1, and  $\beta$ -2 microglobulin in sera of 27 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC), before and after surgery. Twenty-five subjects with no symptoms and/or signs for oral carcinoma or any other disease were examined as a control group.

All tests were made with a fully automated enzyme immunoassay: CEA and Cyfra 21-1 were determined on Elecsys 2010 - Roche-Boehringer and SCC and  $\beta$ -2 microglobulin were determined on AxSYM - Abbott.

Based on the histopathology findings, the subjects were divided into groups, according to tumor size - T1+T2 and T3+T4; the extent of the tumor (metastases) in regional lymph nodes on the neck - N(+) and N(-); presence of tumor cells on the surgical edges - HiR (+) and HiR (-); differentiation of tumor cells - G1+G2 and G3+G4; stage of the disease - I+II and III+IV; according to sex and the smoking habits.

Statistically significant correlations were found between:

- Presence of tumor markers in the serum and existence of the tumor - for CEA and SCC-Ag;
- Presence of tumor markers in the serum and the stage of the tumor as well as tumor size - for SCC-Ag only;
- Presence of tumor markers in the serum and metastases in regional lymph nodes on the neck – for SCC-Ag and CYFRA 21-1;

Statistically significant correlations were not found between presence of tumor markers in the serum and presence of tumor cells on the surgical edges and/or the differentiation of tumor cells

According to the results of this study, SCC-Ag (Se=55%; Sp=92%; +pv=88%; -pv=65,7%) is the only tumor marker which should be used individually. SCC-Ag, individually or in a combination with CEA and/or CYFRA 21-1, can be used for follow-up of treatment and monitoring of patients, i.e. course of disease, but not for primary diagnosis.

**Key words:** tumor markers, oral (squamous cell) carcinoma, CEA, SCC-Ag, CYFRA 21-1,  $\beta$ -2-microglobulin, sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value, tumor size, metastases, tumor staging, surgical edges.

## **9. БИБЛИОГРАФИЈА**

---

- 1.** Aggelopoulou EP, Skarlos D, Papadimitriou C, Kittas C, Troungos C. Human papilloma virus DNA detection in oral lesions in the Greek population. Anticancer Res. 1999 Mar-Apr;19(2B):1391-5
- 2.** Alfred Štajner  
Tumori maksilofacijalnog područja.  
Dečje novine 1988; 272
- 3.** American Joint Committee on Cancer.  
AJCC Cancer staging manual, 6th ed. Springer, 2002:7
- 4.** American Joint Committee on Cancer.  
Manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia:J.B.Lippincott, 1993:45-55
- 5.** Anil S, Beena VT, Nair RG, Vijayakumar T.  
Evaluation of serum beta 2-microglobulin in premalignant and malignant lesions of the oral cavity.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, Jun 1995; 79(6): 750-2
- 6.** Arce GB, Jones EA, Barnstable CJ, Solomon E, Bodmer WF.  
The genetic control of HLA-A and B antigens in somatic cellhybrids:  
requirement for B2-microglobulin.  
Tissue Antigens,1978; 11:96-112
- 7.** Barasch A, Safford M, Eisenberg E.  
Oral cancer and oral effects of anticancer therapy.  
Mount Sinai Journal of Medicine 1998; 65(5):370-377
- 8.** Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al.  
Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer.  
Cancer Research 1988;48:3282-3287
- 9.** Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassis-Afentaki D, Foukas P, Kyroudi A, Laskaris G, Herrington CS, Kittas C.  
"High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa.  
Mod Pathol. 2000 Jun;13(6):644-53
- 10.** Braakhuis BJM, Snijders PJF, Keune W-JH, Meijer CJLM, Ruijter-Schippers HJ, Leemans CR, Brakenhoff RH.  
Genetic Patterns in Head and Neck Cancers That Contain or Lack Transcriptionally Active Human Papillomavirus.  
Journal of the National Cancer Institute, July 2004, Vol. 96, No.13;998-1006
- 11.** Chandran R, Laloo R, Myburgh NG, Chandran TM.  
Risk of intraoral cancer associated with tobacco and alcohol-a case-control study.  
SADJ. 2005 Sep;60(8):326-8
- 12.** Colin D. Mathers, Dejan Loncar.  
Updates projections of global mortality and burden of disease, 2002-2030:  
data sources, methods and results.  
World Health Organization, October 2005:3,4

- 13.** Costey M, Mora J, León X, López M, Orús C, Vergés J, Gañán L, Quer M. CEA and Cyfra 21.1 study pre-treatment in 252 patients with head and neck carcinomas. *Acta otorrinolaringol esp* 2004; 55: 338-342
- 14.** Cox MF, Scully C, Maitland N. Viruses in the aetiology of oral carcinoma? Examination of the evidence. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1991;29:381-387
- 15.** Day TA, Davis BK, Gillespie MB, et al. Oral cancer treatment. *Current Treatment Options in Oncology* 2003; 4: 27-41
- 16.** Doweck I, Barak M, Greenberg E, Uri N, Kellner J, Iurie M, Gruener N. Cyfra 21-1: A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch. otolaryngol. head neck surg.* 1995, 121(2): 177-181
- 17.** Elamin F, Steingrimsdottir H, Wanakulasuriya S, Johnson N, Tavassoli M. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesions of the oral cavity in U.K. subjects: a novel method of detection. *Oral Oncol.* 1998 May;34(3):191-7
- 18.** Elwood JM, Pearson JCG, Skippen DH, Jackson SM. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *International Journal of Cancer* 1984;34:603-612
- 19.** Fischbach W, Rink C. SCC antigen: a sensitive and specific tumor marker for squamous cell carcinoma? *Dtsch Med Wochenschr.* 1988 Feb 26;113(8):289-93
- 20.** Fischbach W, Meyer T, Barthel K. Squamous cell carcinoma antigen in the diagnosis and treatment follow-up of oral and facial squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1990 Mar 15;65(6):1321-4
- 21.** Fonseca R. Oral and maxillofacial surgery. W.B. Saunders Co, Juli 2001, Vol.5:165-175
- 22.** Fossion E, De Coster D, Ehlinger P. Oral cancer: epidemiology and prognosis. *Rev Belge Med Dent.* 1994;49(1):9-11
- 23.** Franceschi S, Talameni R, Barra S, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy. *Cancer Research* 1990;50:6502-7
- 24.** Fuchs E et al. Human keratin genes and their expression. The molecular and developmental biology of keratins. London Acad Press. 1987;5:34

- 25.** Graham S, Dayal H, Rohrer T.  
Dentition, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer.  
Journal of the National Cancer Institute 1977;59:1611-1618
- 26.** Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB.  
Epidemiology of cancer by tobacco products and the significance of TSNA.  
International Cancer Congress N°15, Hamburg, ALLEMAGNE,  
1996, vol. 26, n° 2 (81 ref.):183-198
- 27.** Heise J, Dizioli P.  
Tumor markers – their uses and significance in clinical practice.  
Boehringer-Mannheim, Diagnostic Scientific Information Department.  
1991:15,6,9,31,8,9,60,
- 28.** Hellner D, Klapdor R, Gundlach KH, Schmelzle R.  
Results with the use of the SCC-Ag in squamous cell carcinomas of the oral cavity  
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1989 Jul-Aug;13(4):291-5
- 29.** Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernández L, Idris A, Sánchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJF, Meijer CJLM, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S.  
Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study  
Journal of the National Cancer Institute, 2003, Vol. 95, No. 23:1772-1783
- 30.** Hoffman D, Hecht SS.  
Advances in tobacco carcinogenesis. In: Grover P. (ed). Handbook of Experimental Pharmacology, 1988. Springer Verlag, 1989.
- 31.** Johnson NW, Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KAA.  
Epidemiology of oral cancer in the United Kingdom.  
Community Dental Health 1993;10(Suppl):13-29
- 32.** Kabat GC, Wynder EL.  
Type of alcoholic beverage and oral cancer.  
Int J Cancer 1989;43:190-4
- 33.** Khawaja MI, Shafiq, Nusrat R, Khawaja MR.  
Preventing the oral cavity cancer epidemic.  
Asian Pac J Cancer Prev. 2005 Jul-Sep;6(3):420
- 34.** Klapdor R.  
Tumour markers in clinical oncology an overview  
Dia Sorin. 1994;54,64,102,171-2
- 35.** Koh JY, Cho NP, Lee JD, Yoon K.  
p53 mutations and human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinoma: correlation with apoptosis.  
Br J Cancer. 1998 Aug;78(3):354-9
- 36.** Krimmel M, Hoffmann J, Krimmel C, Cornelius CP, Schwenger N.  
Relevance of SCC-Ag, CEA, CA 19.9 and CA 125 for diagnosis and follow-up in oral cancer.  
J Craniomaxillofac Surg. 1998 Aug;26(4):243-8

- 37.** Kuo WR, Lee KW, Ho KY, Tsai SM, Chiang FY, Juan KH. Tissue polypeptide antigen, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen, and CA125 levels as tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Kaohsiung J Med Sci*, March 1, 1999; 15(3): 152-8
- 38.** Kurokawa H, Tsuru S, Okada M, Nakamura T, Kajiyama M. Evaluation of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma in the oral cavity. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Feb;22(1):35-8
- 39.** Kurokawa H, Yamashita Y, Tokudome S, Kajiyama M. Combination assay for tumor markers in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Sep;55(9):964-6
- 40.** Kuropkat C, Lippert BM, Werner JA. Follow-Up with Serum Cyfra 21-1 in Patients with Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck *Oncology* 2002;63:280-285
- 41.** La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncology* 1997;33:302-312
- 42.** Lemon FR, Walden RT, Woods RW. Cancer of the lung and mouth in Seventh Day Adventists. Preliminary report on a population study. *Cancer* 1964;17:1891-1896
- 43.** Lin SC. Serum levels of beta-2 microglobulin in oral tumor patients. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi*, Aug 1986; 19(3): 183-8
- 44.** Lin YS, Jen YM, Wang BB, Lee JC, Kang BH. Epidemiology of oral cavity cancer in Taiwan with emphasis on the role of betel nut chewing. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(4):230-6
- 45.** Lippman M.S., Waun Ki Hong. Molecular Markers of the Risk of Oral Cancer. *The New England Journal of Medicine*, April, 2001, Number 17, Vol. 344:1323
- 46.** Lockhart PB, Norris CM Jr, Pulliam C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol*. 1998 Mar;34(2):133-9
- 47.** Makrantonakis P, Pectasides D, Aggouridakis C, Visvikis A, Daniilidis J, Fountzilas G. Squamous Cell Carcinoma Antigen, Circulating Immune Complexes, and Immunoglobulins in Monitoring Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: A Study of the Hellenic Co-Operative Oncology Group (HeCOG). *American Journal of Clinical Oncology*. December 1999;22(6):542
- 48.** Manzar W, Raghavan MR, Aroor AR, Keshavamurthy KR. Evaluation of serum beta 2-microglobulin in oral cancer. *Aust Dent J*, Feb 1992; 37(1):39-42

- 49.** Martin EW, Kibbey WE, Vechhia L, Anderson G, Cataland P, Minton JP. Carcinoembryonic antigen. Clinical and historical aspects. *Cancer*. 1976;37:62-81
- 50.** Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the aetiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Res* 1989;49:4919-24
- 51.** Michida A, Ryoke K. A Study of Tumor Markers Cytokeratin 19 Fragment and Squamous Cell Carcinoma-Related Antigen in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck *Yonago Acta medica* 1996;38:205-220
- 52.** Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Jun;91(6):622-35
- 53.** Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:57-68
- 54.** Mirbod SM, Ahing SI. *Tobacco-Associated Lesions of the Oral Cavity: Part II. Malignant Lesions*. *J Can Dent Assoc* 2000; 66:308
- 55.** Nagler R. Oral cancer - molecular aberrations and tumor markers cellular aberrations. *Harefuah*, April 1, 2003; 142(4): 272-6
- 56.** Nagler RM, Barak M, Peled M, Ben-Aryeh H, Filatov M, Laufer D. Early diagnosis and treatment monitoring roles of tumor markers Cyfra 21-1 and TPS in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1018-25
- 57.** Nagumo K, Okada N, Takagi M, Yamamoto H, Amagasa T, Fujibayashi T. Squamous cell carcinoma antigen in oral squamous cell carcinomas. *Bull Tokyo Med Dent Univ*. 1990 Jun;37(1-2):27-34
- 58.** Ng SKC, Kabat GC, Wynder EL. Oral cavity cancer in non-users of tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:743-5
- 59.** Ogawa T, Tsurusako Y, Kimura N, Nishioka S, Akagi H, Nishizaki K, Nishioka K, Rutka J. Comparison of Tumor Markers in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck *Acta Oto-Laryngologica*, May 1999, Volume 119, Supplement 540:75
- 60.** Olyai B, Arinci A, Ağır H. *Ağzı İçi Karsinomlarında, Karsinoembriyonik Antijen, Alfa Fetoprotein, Beta-2 Mikroglobulin Tümör Markerlerinin Serum Değerlerinin Araştırılması* *İst. Tıp Fak. Mecmuası*. 1998; 61:2

- 61.** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.  
Global Cancer Statistics, 2002.  
CA Cancer J Clin 2005; 55:98
- 62.** Perez MA, Raimondi AR, Itoiz ME.  
An experimental model to demonstrate the carcinogenic action of oral chronic traumatic ulcer.  
J Oral Pathol Med. 2005 Jan;34(1):17-22
- 63.** Poulik MD.  
Presence of B2-M on B and T cells and lymphocytotoxicity of anti-B2-M sera.  
Immunol Commun 1973;2:403-14
- 64.** Raven PH, Johnson GB, Losos J, Singer S.  
Biology.  
McGraw-Hill College 2004; 412,3,6,7
- 65.** Sayed M. Mirbod, Stephen I. Ahing  
Tobacco-Associated Lesions of the Oral Cavity: Part II. Malignant Lesions.  
J Can Dent Assoc 2000; 66:308
- 66.** Schroder M, Meyer T.  
CEA studies in squamous cell carcinomas of the head and neck.  
HNO 1986;34(8):334-42
- 67.** Scully C.  
Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission.  
Oral Oncol. 2002 Apr;38(3):227-34
- 68.** Scully C, Bedi R.  
Ethnicity and oral cancer.  
Lancet Oncology 2000; 1:37-42
- 69.** Shillitoe EJ.  
Relationship of viral infections to malignancies.  
Curr Opin Dent 1991;1:398-403
- 70.** Shuster J, Gold P, Poulik MD.  
B-2- microglobulin levels in cancerous and other disease states.  
Clin Chim Acta. 1976; 67:307-13
- 71.** Silvia WD, Vasudevan DM, Prabhu S.  
Alteration of serum beta 2-microglobulin in oral carcinoma  
Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2002, 17(2): 104-107
- 72.** Soderholm AL, Lindqvist C, Haglund C.  
Tumour markers and radiological examinations in the follow-up of patients with oral cancer.  
J Craniomaxillofac Surg, July 1, 1992; 20(5): 211-5
- 73.** Sol Silverman JR.  
Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers.  
JADA, November 2001; Vol.132:9,10

- 74.** Stack CB, Hollenbeak SC, Lee MC, Dunphy RF, Lowe JV, Hamilton DP. Metallopanstimulin as a marker for head and neck cancer. World Journal of Surgical Oncology, 2004, 2:45
- 75.** Stieber P, Dienemann H, Nagel D, Zimmermann A, Hasholzner U, Hofmann K, Fateh-Moghadam A. Diagnostic capacity of tumor markers in primary diagnosis and recurrent disease of lung cancer. Anticancer Res. 1995;15(5A):1837-8
- 76.** Struve I. Tumor disease – a clinical guide. Abbot Diagnostic Division.1993:12,4,50,5
- 77.** Sugerman BP, Savage W N. Current concepts in oral cancer Australian Dental Journal 1999;44:3. 147
- 78.** Suresh MR. Classification of tumor markers. Anticancer Res. 1996 Jul-Aug;16(4B):2273-7
- 79.** Tachezy R, Klozar J, Salakova M, Smith E, Turek L, Betka J, Kodet R, Hamsikova E. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech R. Oral Dis. 2005 May;11(3):181-5
- 80.** Teasdale C, Mander AM, Fifield R, Keyser JW, Newcombe RG, Hughes LE. Serum B2-microglobulin in controls and cancer patients. Clin Chim Acta. 1977; 78:135-43
- 81.** Thomson DM, Rauch JE, Weatherhead JC, Friedlander P, O'Connor R, Grosser N, Shuster J, Gold P. Isolation of human tumour-specific antigens associated with B2-microglobulin. Br J Cancer, 1978;37:753-75
- 82.** Thumfart W, Weidenbecher M, Waller G, Pesch HG. Chronic mechanical trauma in the aetiology of oro-pharyngeal carcinoma. J Maxillofac Surg. 1978 Aug;6(3):217-21
- 83.** Tsuji T, Sasaki K, Shinozaki F. An expression of squamous cell carcinoma-related antigen in oral cancers. Int J Oral Maxillofac Surg. 1989 Aug;18(4):241-3
- 84.** Wagener C, Petzold p, Kohler W, Totovic V, Binding of 5 monoclonal anti-CEA antibodies with different epitope specificities to various carcinoma tissues. Int J Cancer. 1984;33:469-475
- 85.** Wang J, Li J, Huang H, Fu Y. Detection of the E7 transform gene of human papilloma virus type 16 in human oral squamous cell carcinoma. Chin J Dent Res. 1998 Dec;1(3):35-7

**86.** Worrall SF

The epidemiology of oral cancer.

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1996;34:471

**87.** Woods KV, Shillitoe EJ, Spitz MR.

Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas.

J Oral Pathol Med 1993;22:101-8

**88.** Yen TC, Lin WY, Kao CH, Cheng KY, Wang SJ.

A study of a new tumour marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the head and neck, and comparison with squamous cell carcinoma antigen.

Clin Otolaryngol. 1998 Feb;23(1):82-6

**89.** Yoshida H, Kinehara M, Sato K.

Clinical significance of serum levels of SCC antigen in cancers of the oral cavity

Gan To Kagaku Ryoho. 1989 Nov;16(11):3595-601

**90.** Zhong LP, Zhu HG, Zhang CP, Chen WT, Zhang ZY.

Detection of serum Cyfra 21-1 in patients with primary oral squamous cell carcinoma.

Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Sep 9 (пред печатење)

**91.** Zoller J, Fiehn W, Mende U, Hotz G.

The diagnostic value of the tumor markers CEA, "Ca 19-9", "Ca 125", "Ca15-3" and "SCC" for the detection of recurrent tumors in patients with tumors of the head and neck.

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir. 1990 Jul-Aug;14(4):254-9