

**VODIČI ZA PRIMENU TUMORSKIH MARKERA  
KOD KOLOREKTALNOG KANCERA**GUIDELINES FOR THE USE OF TUMOR MARKERS  
IN COLORECTAL CANCER

Svetlana Ignjatović

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije  
i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

**Kratak sadržaj:** Veliki broj proteina seruma su proučavani kao tumorski markeri kolorektalnog kancera (CRC). U ove tumorske markere spadaju karcinoembriogeni antigen (CEA), i antigeni kancera (*cancer antigens*, CA) 19-9 i 242. Tumorski markeri nisu dovoljno osetljivi za primenu kao »skrining« testovi, ali se njihovim određivanjem dobija značajna prognostička informacija, kao i mogućnost praćenja terapije. Najviše korišćen tumorski marker je CEA koji je najčešće povišen kod CRC, ali takođe u slučaju prisustva ostalih maligniteta. Trenutne preporuke ekspert panela uključuju obavezno određivanje koncentracije CEA u serumu kod svakog novodijagnostikovanog pacijenta kao pomoć pri »stejdžing«-u pacijenata. Efikasnost terapije lekovima može da se prati preko nivoa CEA, a takođe da se preoperativne koncentracije koriste kao bazna vrednost u »menadžment«-u pacijenta. Takođe, određivanjem CA 19-9 i drugih antigena kancera se dobija korisna prognostička informacija u toku rutinskog »monitoringa« CRC, ali je neophodno da se izvrši evaluacija njihove rutinske primene u toku praćenja CRC. Tumorski marker koji najviše obećava je tkivni inhibitor metaloproteinaza tip 1, takođe poznat kao TIMP-1. Preliminarni nalazi ukazuju da je ovaj marker osetljiviji od CEA u detekciji ranog CRC, a takođe predstavlja nezavistan prognostički faktor za CRC. Ovi nalazi treba da se potvrde u velikim prospektivnim studijama. Uzimajući u obzir karakteristike CRC (prognoza najviše zavisi od stadijuma bolesti pri postavljanju dijagnoze i dugačka preklinička faza sa čestim prekancerskim lezijama), sprovođenje »skrining« postupaka je od velike važnosti. Mada postoji veliki broj »skrining« postupaka za CRC, do danas nije potvrđeno da je neki superiorniji

**Summary:** There are a number of serum proteins that have been studied as tumor markers of colorectal cancer (CRC). These include carcinoembryonic antigen (CEA), and cancer antigens (CA) 19-9, and 242. While tumor markers are not sensitive enough for use in screening tests, they offer significant prognostic information and a way in which therapy may be monitored. The most widely used tumor marker is CEA, which is often elevated in CRC as well as other malignancies. It is currently recommended by expert panels that serum CEA concentrations be determined in newly diagnosed patients to aid in staging patients. Drug-therapy efficacy can be monitored by CEA levels and used preoperatively as a baseline measure for patient management. CA 19-9 and other cancer antigens can also provide useful prognostic information, but are still to be evaluated for routine use in monitoring CRC. One of the most promising new plasma markers is tissue inhibitor of metalloproteinases type 1, also known as TIMP-1. The preliminary findings suggest that this marker may be more sensitive than CEA in detecting early CRC as well as being an independent prognostic factor for CRC. These findings now need to be confirmed in large prospective studies. As a consequence of the characteristics of CRC (major effect on prognosis depending on stage at diagnosis, long pre-clinical phase with frequent precancerous lesions), screening is of considerable value. Multiple screening procedures for CRC exist however, and to-date no one procedure has been shown to be significantly superior to the others. The option chosen may therefore depend on availability, personal preference and risk of developing CRC. The use of the faecal occult blood test (FOBT), have been proposed for large scale population screening programmes in several areas throughout the world. Novel CRC screening technologies, such as the DNA stool test have been developed but need to be evaluated in terms of their compara-

---

Adresa autora:

Svetlana Ignjatović  
Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije  
i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu  
Višegradska 26, 11129 Beograd, Srbija  
e-mail: itana@sbb.co.yu

u odnosu na ostale. Izbor zavisi od raspoloživosti, personalnog prioriteta i rizika za razvoj CRC. Primena testa na okultno krvarenje (*faecal occult blood test*, FOBT) se preporučuje u »skrining« programima koji se sprovode u svetu na velikom broju osoba u populaciji. Razvijaju se nove CRC »skrining« tehnologije, kao što je DNK test u fecesu, koje treba da se evaluiraju u pogledu komparabilnosti dijagnostičkih karakteristika (osetljivost i specifičnost) u detekciji adenomatoznih polipa i CRC, prihvatljivosti za pacijente, komplikacija vezanih za izvođenje testa, kao i za cenu testa.

**Ključne reči:** kolorektalni kancer, tumorski markeri, »skrining«, vodiči

## Uvod

Kolorektalni kancer (CRC) je na trećem mestu po zastupljenosti kancer sa otprilike jednim milionom novih slučajeva i pola miliona smrtnih slučajeva svake godine (1, 2). Bolest nije uniformno fatalna i postoje velike razlike u zavisnosti od stadijuma u kome je CRC detektovan. Većina kancera kolona počinju kao benigni polipi koji se u periodu od više godina razvijaju u kancere. Faktori koji predstavljaju povećan rizik za nastanak CRC su kolorektalni polipi, postojanje kancera na drugom mestu u organizmu, porodična istorija kancera kolona i ulcerativni kolitis. Takođe, kod pacijenata sa istorijom kancera dojke, kao i kod izvesnih genetskih sindroma postoji povećan rizik za razvoj CRC. Faktori vezani za način ishrane, a koji predstavljaju povećan rizik za nastanak CRC su veliki unos crvenog mesa i masti, a nizak unos hrane koja sadrži vlakna. Najčešće detektovani CRC se detektuje u rektumu (38%), sigmoidnom kolonu (29%), cekumu (15%), transverznom kolonu i fleksurama (10%). Samo 5% slučajeva se javlja u ascendentnom kolonu i 3% u descendentnom kolonu (3).

Simptomi CRC mogu da uključe intermitentni abdominalni bol, nauzeju, povraćanje ili krvarenje. Palpabilna masa može da se nađe kod pacijenata sa kancerom kolona na desnoj strani. Rektalni i rektosigmoidni kancer su češće simptomatski pre postavljanja dijagnoze od kancera kolona, s obzirom da ovi pacijenti imaju česta rektalna krvarenja. Važno je da se napomene da rani CRC su retko simptomatski i da gore navedeni simptomi su nespecifični.

Identifikacija dobro definisanih premalignih lezija, adenomatoznih polipa, kao i dobra stopa preživljavanja u slučaju ranog otkrivanja bolesti čine da je CRC idealni »target« za »skrining« (4). Kolorektalni adenomi imaju visoku prevalenciju i javljaju se kod > 30% osoba starijih od šezdeset godina. Otprilike kod 5% osoba od ovog broja dolazi do progresije u kancer, tako da je klinički važno da se odredi koji adenomi mogu da pređu u CRC. Razvoj od ranog adenoma do CRC traje od pet do dvanaest godina, a od karcinoma do metastatskog oboljenja od dve do tri godine. Upravo, ovaj period predstavlja »prozor« u kome tre-

bility of diagnostic performance (sensitivity and specificity) in detecting adenomatous polyps and CRC, acceptability to patients, and test-related complications and costs.

**Keywords:** Colorectal cancer, tumor markers, screening, guidelines

ba da se sprovodi »skrining«. U prethodnih trideset godina napravljen je veliki napredak u mogućnostima »skrining«-a pacijenata na CRC primenom »imidžing« ili dijagnostičkih tehnika. Rigidna sigmoidoskopija je prvi put uvedena 1870. godine, a zamenjena sedamdesetih godina prošlog veka fleksibilnom sigmoidoskopijom. U istom periodu je uvedena kolonoskopija. Gregor i saradnici (5) su 1967. godine prvi upotrebili gvajakov test na okultno krvarenje. Danas se CRC detektuje različitim »imidžing« ili »skrining« testovima koji koriste feces kao biološki uzorak. U tehnike i markere koji su danas u upotrebi, kao i one koje bi mogle u budućnosti da se primenjuju u »skrining«-u na CRC spadaju: fleksibilna sigmoidoskopija, dvostruki-contrast barijum klizma, kolonoskopija, virtualna kolonoskopija (kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca), test na okultno krvarenje, imunohemijski markeri (kalprotektin i protein 2 održavanja minihromozoma, MCM 2) i DNK molekularni markeri (APC mutacije, TP53 mutacije, K-ras mutacije, BAT26 mutacije, dugačka DNK, hipermetilisan DNK i mikrosatelitska nestabilnost) (6).

»Stejdžing« pacijenta pri postavljanju inicijalne dijagnoze je najčešće korišćeni prognostički indikator kod pacijenta sa CRC. Mada je originalni *Dukes-ov* »stejdžing« sistem modifikovan nekoliko puta, stepen invazije karcinoma kroz zid creva i stepen invazije regionalnih limfnih čvorova još uvek predstavljaju glavnu potporu »stejdžing« sistema. U praksi je najčešće korišćen TNM sistem Internacionalnog udruženja protiv kancera (*International Union Against Cancer, UICC*) (7) i Američkog združenog komiteta za kancer (*American Joint Committee on Cancer*) (8). Postoji pet stadijuma (0-IV) CRC, odnosno A, B, C i D stadijumi po Dukes-u. Stadijum 0 CRC predstavlja najraniji stadijum i takođe se zove *carcinoma in situ*. »*Carcinoma*« označava da kancer počinje u epitelijalnim ćelijama i »*in situ*« znači originalna pozicija ili mesto. Smatra se da je CRC stadijum 0 kada nema pomeranja od mesta gde je započeo i ograničen je na sam unutrašnji sloj kolona ili rektuma. Stadijum I CRC je proširen sa unutrašnjeg sloja kolona u srednje slojeve i ekvivalentan je stadijumu A po Dukes-u. Smatra se da je stadijum II CRC (stadijumu B po Dukes-u) kada dolazi do širenja kancera dalje od srednjeg sloja

do tkiva koje okružuje kolon ali se ne širi u limfne čvorove, U stadijumu III CRC (stadijum C po Dukes-u) kancer se širi van kolona do limfnih čvorova u delu koji okružuje kolon, dok se u stadijumu IV (stadijum D po Dukes-u) širi i na druge organe u organizmu kao što su pluća i jetra. Svaki stadijum ima različite opcije tretmana, kao i stopu petogodišnjeg preživljavanja (9).

Mada hirurgija predstavlja prvu liniju tretmana kod većine pacijenata sa CRC, neki pacijenti pre hirurške intervencije mogu da se zrače i/ili da se primeni hemioterapija. Preporuka konsenzus konferencije Nacionalnog instituta za zdravlje (National Institute of Health, NIH) iz 1990. godine je da se pacijenti sa stadijumom III kancera kolona tretiraju adjuvantnom hemioterapijom čime se povećava verovatnoća da posle 5 godina ne dolazi do vraćanja tumora, kao i petogodišnje preživljavanje (10). Efikasnost adjuvantne hemioterapije posle resekcije kancera kolona stadijuma II (*Dukes-ov B*) je nejasna, a što je u skladu sa preporukom ekspertskeg panela Američkog društva kliničke onkologije (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) iz 2004. godine (9). Međutim, ovaj panel je formulisao da bi trebalo uzeti u razmatranje da određenu populaciju pacijenata sa stadijumom II bolesti treba tretirati adjuvantnom terapijom, a što uključuje pacijente sa neadekvatno uzorkovanim čvorovima, T4 lezijama, perforacijom ili loše diferenciranom histologijom (11).

NIH konsezus konferencija iz 1990. godine preporučuje kombinovanu adjuvantnu hemioterapiju i visoke doze radioterapije kod pacijenata sa stadijumom II ili stadijumom III CRC (12). Mada radioterapija verovatno ne utiče na ukupno preživljavanje, ona smanjuje lokalnu rekurenciju koja je značajan uzrok morbiditeta kod ovih pacijenata.

Uprkos činjenici o dobrim efektima kurativne hirurgije, 40–50% pacijenata sa CRC razvijaju metastatsko oboljenje (13). Da bi se ovi relapsi detektovali u resektabilnom stadijumu, kod većine pacijenata sa stadijumom II ili stadijumom III bolesti se prati preživljavanje. Strategija praćenja preživljavanja uključuje jedno ili više od sledećeg: kliničko ispitivanje, radiologiju (rentgen pluća, ultrazvuk, kompjuterizovanu tomografiju i magnetnu rezonancu), endoskopiju, laboratorijsko ispitivanje i korišćenje tumorskih markera.

Kolorektalni kancer predstavlja jedan od prvih kancera kod koga je karcinoembriogeni antigen (CEA) upotrebljen kao pomoć u tretmanu pacijenata. Cilj ovog rada je predstavljanje vodiča Nacionalne akademije za kliničku biohemiju (*National Academy of Clinical Biochemistry, NACB*) o primeni tkivnih i serumskih tumorskih markera kod kolorektalnog kancera (14), kao i preporuka ostalih ekspertskeg grupa kao što su Američko društvo kliničke onkologije (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*), Evropske grupe za tumorske markere (*European Group on Tumor Markers, EGTM*), Nacionalne kombinovane mre-

že za karcinom (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*), Evropskog udruženja medicinske onkologije (*European Society of Clinical Oncology, ESMO*), Američkog udruženja za kancer (*American Cancer Society, ACS*) i UPSTF (*US Preventive Services Task Force and NR*).

### Markeri kolorektalnog karcinoma koji su danas na raspolaganju

U *Tabeli I* je dat prikaz najviše ispitanih tumorskih markera CRC prema fazi razvoja svakog markera uz navođenje nivoa dokaza (*level of evidence, LOE*) za njihovu kliničku primenu prema preporučenom sistemu za gradiranje od strane Hayes i saradnika (15).

U *Tabeli II* su sumarno prikazane preporuke različitih ekspertskeg panela o primeni tumorskih markera kod CRC.

### Karcinoembriogeni antigen (CEA)

Karcinoembriogeni antigen je otkriven 1965. godine i predstavlja glikoprotein s molekulskom masom od 150 do 300 kDA i sadržajem ugljenih hidrata od 45 do 55%. CEA se sastoji iz velike familije srodnih ćelijsko-površinskih glikoproteina. CEA proteini su određeni sa oko 10 gena koji se nalaze na hromozomu 19. U CEA familiji identifikovano je oko 36 različitih glikoproteina. Nažalost, CEA nije ni organspecifičan, niti tumor-specifičan tumorski marker. Koncentracije CEA su povišene (> 3,0 ng/mL) u serumima pacijenata sa CRC (57%), gastričnih (41%), hepatocelularnih (45%), pankreasnih (59%) i bilijarnih (59%) kancera. Koncentracije CEA su takođe povišene kod benignih kolorektalnih oboljenja (inflammatornih crevnih oboljenja 17%), stomahčnih oboljenja (hronični gastritis i peptički ulcer 14%), oboljenja jetre (ciroza i hepatitis 17%) i oboljenja pankreasa (21%). Devedeset pet procenata zdravih nepušača imaju vrednosti CEA u serumu <3,0 ng/mL i 85% zdravih pušača imaju vrednosti CEA <5.0 ng/mL.

### Primena CEA u »skrining«-u

Nedostatak osetljivosti i specifičnosti kada se kombinuje sa niskom prevalencijom CRC u asimptomatskoj populaciji isključuje mogućnost primene CEA pri »skrining«-u CRC (20-21). NACB panel formuliše da CEA ne može da se koristi za »skrining« ranog CRC kod zdravih osoba, a što je u skladu sa preporukama ASCO (22) i EGTM (20, 23).

### Primena CEA u određivanju prognoze

Za određivanje prognoze pacijenata sa CRC univerzalno se koristi stadijum oboljenja pacijenta pri inicijalnoj dijagnozi. Međutim, više studija je pokaza-

**Tabela I** Markeri koji se koriste za kolorektalni kancer.

Tumorski marker	Preporučena upotreba/upotreba	Faza razvoja metode	LOE
Markeri u krvi			
CEA	Procena prognoze.	Preoperativne vrednosti mogu da daju prognostičku informaciju, ali se retko koristi za kliničke potrebe.	III
	Predviđanje preživljavanja posle kurativne resekcije.	U kliničkoj upotrebi, obično u kombinaciji sa radiologijom i kliničkom istorijom.	I
	Praćenje terapije u uznapredovaloj bolesti.	U procesu procene.	III
CA 19.9	Procena prognoze.	U procesu procene.	III
	Predviđanje preživljavanja posle kurativne resekcije i praćenje terapije u uznapredovaloj bolesti.	U procesu procene.	IV III
CA 242	Procena prognoze.	U procesu procene.	III
TIMP-1	Procena prognoze i za »skrining« visoko rizičnih populacija.	U procesu procene.	III
Tkivni markeri			
TS	Procena prognoze.	U procesu procene, meta-analize ukazuju da visoke vrednosti TS predviđaju loš ishod. Određivanje nije standardizovano.	I
	Predviđanje odgovora na hemioterapiju (5-FU) u uznapredovaloj bolesti.	U procesu procene. Visoke vrednosti mogu da predvide nedostatak odgovora na terapiju sa 5-FU u uznapredovaloj bolesti. Neke studije ukazuju da TS treba da se određuje na mestima metastaza koje treba da se tretiraju.	III
MSI	Procena prognoze	U procesu procene, »pooled« analize su pokazale da su MSI tumori povezani sa 15% boljom prognozom u poređenju sa MS-stabilnim tumorima.	I
	Predviđanje odgovora na hemioterapiju	Konfliktni rezultati, u procesu daljnje procene.	III
DCC/18q fenotip	Procena prognoze	U procesu procene, prognostička vrednost je validovana u meta-analizama. Određivanje nije standardizovano.	V
uPA/PAI-1	Procena prognoze.	U procesu procene.	V
Ras	Procena prognoze.	»Pooled« analize su pokazale da je mutirani gen ras slabo prognostičan kod Dukes-ovog stadijuma C, ali ne kod stadijuma B. Verovatno nije koristan za kliničke potrebe.	I
p53	Procena prognoze.	Meta-analize su pokazale da je abnormalni p53 slabo povezan sa lošim ishodom. Verovatno se ne koristi za kliničke potrebe.	IV-V
Markeri u stolici			
FOBT	»Skrining« asimptomatskih populacija.	Randomizovani trajali su pokazali da »skrining« sa FOBT smanjuje smrtnost od CRC. Koristi se »ad hoc« na CRC. Izvodljivost »skrining« trajala je u toku u nekoliko zemalja. Nedostatak osetljivosti za rani CRC i uznapredovale adenome i daje mnogo lažno pozitivnih rezultata.	I
Panel DNK	»Skrining« asimptomatskih populacija.	Velika studija na asimptomatskim osobama je pokazala da je panel DNK u fecesu puno osetljiviji od FOBT za otkrivanje uznapredovalih adenoma i invazivnog CRC. U procesu daljnje procene.	III
Genetski markeri			
APC	Identifikacija osoba sa visokim rizikom za razvoj FAP.	U kliničkoj primeni u specijalizovanim centrima.	Mišljenje stručnjaka
MSI	Pre »skrining« za HNPCC.	U kliničkoj primeni u specijalizovanim centrima.	Mišljenje stručnjaka
MLH1/MSH2/ MSH6/PMS2	Identifikacija osoba sa visokim rizikom za razvoj HNPCC.	U kliničkoj primeni u specijalizovanim centrima.	Mišljenje stručnjaka

LOE, level of evidence; TIMP-1, tkivni inhibitor metaloproteinaza tip 1; TS, timidilat sintaza; uPA/PAI-1, urokinazni tip aktivatora plazminogena/inhibitor aktivatora plazminogena 1; MSI, mikrosatelitska nestabilnost; 5-FU, 5-fluorouracil; DCC, gen deletiran kod kancera kolona; FOBT, test na okultno krvarenje u stolici; FAP (APC), familijarna adenomatозна polipoza; HNPCC, nasledni nepolipozni kancer kolona.

**Tabela II** Preporuke različitih ekspertske grupa za primenu markera kod kolorektalnog kancera.

Marker	Primena	ASCO (22, 26, 59)	EGTM (20, 23)	NACB 2002 (60)	ESMO (61, 62)	NCCN (52,63)	ACS (72)	NUPSTF (73)	NACB 2007 (14)
CEA	»skrining«	ne	ne	ne	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	ne
	za prognozu	da, pomaže u »stejdžing«-u i planiranju hirurškog tretmana	da	nije publikovano	da	da, kao deo kompletnog »stejdžing«-a	nije publikovano	nije publikovano	u kombinaciji sa drugim prognostičkim faktorima, posebno kod stadijuma II bolesti
	postoperativno preživljavanje	da, ako je pacijent kandidat za hirurški tretman ili sistemsku terapiju	da, za ranu detekciju metastaza u jetri	da, ako je resekcija metastaza u jetri klinički indikovana	da	da, ako je pacijent kandidat za agresivnu hiruršku resekciju kako bi se detektovala rekurencija	nije publikovano	nije publikovano	da, ako je pacijent kandidat za resekciju jetre ili za sistemsku hemioterapiju
	praćenje uznapredovale bolesti	da, ako nema drugog jednostavnog testa	da	da, ako nije moguće meriti metastaze na drugi način	NR	NR	nije publikovano	nije publikovano	da, ako su pacijenti kandidati za resekciju jetre ili sistemsku terapiju
APC gen	za »skrining« FAP-a	videti u ASCO opštem vodiču (81)	nije publikovano	nije publikovano	da	da	nije publikovano	nije publikovano	da
MSI	inicijalni »skrining« test za HNPCC	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	da	nije publikovano	nije publikovano	da
MMR geni, tj. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	»skrining« za HNPCC	videti u ASCO opštem vodiču (81)	nije publikovano	nije publikovano	da	da	nije publikovano	nije publikovano	da
FOBT	»skrining« asimptomatskih osoba	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	nije publikovano	da, za osobe ≥ 50 godina	da, za osobe ≥ 50 godina	da, za osobe ≥ 50 godina

ASCO, American Society of Clinical Oncology; EGTM, European Group on Tumor Markers; NACB, National Academy of Clinical Biochemistry; ESMO, European Society of Medical Oncology; AGA, American Gastroenterology Society, ACS, American Cancer Society; NCCN, National Comprehensive Network; USPSTF, US Preventive Services Task Force and NR, no recommendation published; FOBT, fecal occult blood testing; MMR, mis-match repair.

lo da i preoperativne koncentracije CEA pružaju prognostičku informaciju koja je u nekim situacijama nezavisna od stadijuma oboljenja (18–19, 21). Neke studije potvrđuju da CEA ima prognostičku vrednost kod pacijenata sa stadijumom II oboljenja (18–19). Vrednosti CEA su kod CRC u serumu povišene (>3,0 ng/mL) kod 10–28% pacijenata Dukes stadijuma A, 45% pacijenata Dukes stadijuma B i 70% pacijenata Dukes stadijuma C (16–17, 23). Vrednosti CEA su >5 ng/mL kod 26%, 32%, 38% i 77% Dukes stadijuma CRC A, B, C i D, ponaosob (24).

Preoperativne koncentracije CEA u kombinaciji sa drugim faktorima mogu da identifikuju pacijente sa CRC sa stadijumom II koji su kandidati za adjuvantnu hemioterapiju. Međutim, do danas nema do-

kaza o delotvornom efektu adjuvantne hemioterapije kako kod pacijenata sa stadijumom II, tako i kod svih pacijenata, kao i kod onih sa stadijumom II kod kojih su preoperativne koncentracije CEA visoke.

»College of American Pathologists Expert« je 2000. godine rangirao preoperativni CEA u serumu zajedno sa TNM klasifikacijom, metastazama u regionalnim limfnim čvorovima, invazijom u krvne ili limfne sudove i rezidualnim tumorima posle kurativne hirurške intervencije u kategoriju I prognostičkih markera CRC (25), a što predstavlja one faktore za koje je »definitvno dokazano da imaju prognostički značaj zasnovan na dokazima iz multiplih statistički značajnih publikovanih trajala koji su primenjeni u menadžmentu pacijenata«.

ASCO vodiči iz 1996. godine i 2000. godine su preporučivali korišćenje preoperativnih koncentracija CEA kao pomoć u »stejdžing«-u i planiranju hirurškog tretmana (22). Noviji EGTM vodiči preporučuju određivanje CEA ukoliko može da da nezavisnu prognostičku informaciju, da pomogne u hirurškom menadžmentu i obezbedi informaciju o baznom nivou koja će se koristiti pri narednim određivanjima (20, 23). Takođe, EGTM preporučuje da se na osnovu preoperativnih nivoa CEA može vršiti selekcija pacijenata sa stadijumom II kod kojih će se u randomizovanim trajalima vršiti evaluacija adjuvantne hemioterapije (20).

U skladu sa ostalim ekspertskim panelima (20, 22–23), NACB panel preporučuje da se preoperativni nivoi CEA mogu određivati kod novodijagnostikovanih CRC pacijenata. U kombinaciji sa histopatološkim parametrima nivoi CEA mogu da posluže da se odredi kojih će pacijenti sa stadijumom II CRC primati adjuvantnu hemioterapiju. Kao što je već navedeno, nema dokaza o delotvornom efektu adjuvantne hemioterapije kod pacijenata sa stadijumom II CRC kod kojih su CEA vrednosti povišene.

### **Primena CEA kod postoperativnog preživljavanja**

Glavni cilj preživljavanja posle kurativne resekcije CRC je obezbeđivanje od mogućih komplikacija zbog primene terapije i identifikacija resektabilnih rekurencija ili metastaza. Pet odvojenih meta-analiza je poredilo ishode kod pacijenata sa intenzivnim praćenjem sa ishodima pacijenata sa minimalnim praćenjem ili bez praćenja (26–29). Zaključak svih studija je da je primena intenzivnog režima imala umeren ali statistički značajno bolji ishod u poređenju sa ishodom pacijenata sa minimalnim praćenjem. Jedna meta-analiza je pokazala da je samo u studijama u kojima je korišćen CEA demonstriran značajan uticaj na preživljavanje (30).

Dopunjeni ASCO vodiči iz 2005. godine preporučuju određivanje CEA na svaka tri meseca kod CRC pacijenata sa stadijumom II ili stadijumom III bar u periodu od tri godine po uspostavljanju dijagnoze, ukoliko su pacijenti kandidati za hirurški tretman ili sistemsku terapiju (30). NACB panel podržava ovu preporuku.

Mada se određivanje CEA široko primenjuje u proceni preživljavanja, ne postoji slaganje o veličini promene koncentracije CEA koja predstavlja klinički značajno povećanje CEA u toku serijskog praćenja. Prema EGTM panelu, do značajnog povećanja CEA dolazi ukoliko je to povećanje bar 30% u odnosu na prethodnu vrednost. Međutim, ovo povećanje treba da se potvrdi i u drugom uzorku koji treba da se uzme u toku od jednog meseca. Ukoliko postoji povećanje i tom uzorku, neophodno je sprovesti dodatna ispitivanja pacijenta. Međutim, ova definicija nije klinički

validovana. Osim toga ne treba da se posmatra isključivo jer i malo povećanje od na primer 15–20% koje se održava u toku tri uzastopna određivanja zahteva brzu intervenciju. Neophodno je da se napomene da niske koncentracije CEA ne isključuju progresiju i da je kod pacijenata sa kliničkim simptomima rekurencije oboljenja neophodno sprovesti dodatna ispitivanja kao što je CT pregled, retgen i kolonoskopiju bez obzira na koncentraciju CEA (20).

### **Primena CEA u »monitoringu« terapije kod uznapredovalog oboljenja**

Prognoza pacijenata sa uznapredovalim CRC je jako poboljšana poslednjih godina uvođenjem novih citotoksičnih agenasa kao što su *irinotecan* i *oxaliplatin*, kao i monoklonskih antitela kao što su *bevacuzimab* (Avastin<sup>®</sup>) i *cetuximab* (Erlotinib<sup>®</sup>). Medijalno preživljavanje pacijenata sa metastatskim CRC je skoro duplirano u poslednjih deset godina, a što predstavlja rezultat ovih tretmana. S obzirom da su ovi tretmani potencijalno toksični, a takođe i skupi, veoma je važno da se izvrši brza procena da li su efikasni u zaustavljanju progresije tumora (14).

ASCO vodiči iz 1996. godine i 2000. godine preporučuju određivanje CEA na početku tretmana metastatskog oboljenja i svaka 2 do 3 meseca u toku aktivnog tretmana. Smatra se da dve vrednosti iznad bazne vrednosti adekvatno dokumentuju progresivno oboljenje čak u odsustvu dokaza koje ga potvrđuju. EGTM panel iz 2003. godine preporučuje serijsko određivanje koncentracije CEA svaka 2 do 3 meseca u toku sistemske terapije pacijenta. Međutim, saopšteno je da izvesni tretmani (*5-fluorouracil* i *levamisole*) mogu da uzrokuju prolazna povećanja nivoa CEA u odsustvu progresije bolesti (20).

Prema preporukama NACB panela, monitoring pacijenata sa uznapredovalim CRC na sistemskoj terapiji regularno zahteva određivanje CEA. Takođe, povećanje CEA (> 30%) se smatra kao dokaz progresivnog oboljenja. Ovo je u skladu sa preporukama ASCO panela. Naravno, neophodno je da se utvrdi da nije lažno pozitivno povećanje izazvano oslobađanjem markera u toku primene hemioterapije ili razvoja benignog oboljenja u toku koga se stvara CEA (22).

### **Drugi serumski tumorski markeri**

#### **CA 19-9**

Određivanjem CA 19-9 se detektuje epitop sialil Lewis-ovog pentasaharida koji sadrži mucin, odnosno fukopentaazu II (29). U poređenju sa CEA, CA 19-9 je manje osetljiv marker za CRC (31). Preliminarni zaključci ukazuju da slično CEA, preoperativne koncentracije CA 19-9 imaju prognostičku vrednost kod pacijenata sa CRC (32–34). Na osnovu raspolo-

živih podataka, rutinsko određivanje CA 19-9 se ne preporučuje kod pacijenata sa CRC.

### CA 242

Određivanjem CA 242 se takođe detektuje mlekula slična mucinu. Mada je manje osetljiv marker od CEA za CRC, određivanje CA 242 može da dopuni određivanje CEA u toku praćenja pacijenata sa CRC (24, 31). Takođe, veći broj preliminarnih izveštaja ukazuju da preoperativne koncentracije CA 242 imaju prognostičku vrednost kod pacijenata sa CRC (24). Rutinsko određivanje CA 242 se ne preporučuje kod pacijenata sa CRC.

### Tkivni inhibitor metaloproteinaza tip 1 (TIMP-1)

Tkivni inhibitor metaloproteinaza tip 1, takođe poznat kao TIMP-1, je glikoprotein molekulske mase 25 kDa koji ima multiple aktivnosti kao što su inhibicija matriks metaloproteinaza, potpomaganje ćelijske proliferacije i inhibicija apoptoze. ELISA testom koji detektuje ukupna TIMP-1 (nekompleksirana i kompleksirana forma TIMP-1 za matriks metaloproteinaze), određeno je da su koncentracije ovog inhibitora značajno više kod pacijenata sa CRC nego kod zdravih, osoba sa inflamatornim crevnim oboljenjima, osoba sa adenomima ili pacijenata sa kancerom dojke (35–36). Kod pacijenata sa *Dukes*-ovim A i B CRC, TIMP-1 je osetljiviji marker od CEA (58% naspram 40% pri specifičnosti od 95% i 56% naspram 30% pri specifičnosti od 98%) za detekciju kancera. Kod pacijenata sa ranim CRC, TIMP-1 i CEA imaju sličnu osetljivost (35). Druge studije su pokazale da preoperativne koncentracije TIMP-1 u plazmi su nezavistan prognostički faktor kod pacijenata sa CRC, tj. ne zavise od *Dukes*-stadijuma i lokacije tumora (37). Mada preliminarni rezultati vezani za TIMP-1 obećavaju, ovaj marker ne može da se preporuča bilo za detekciju ranog CRC, niti za evaluaciju prognoze kod pacijenata sa ovim malignitetom.

### Tkivni markeri

Urađena je evaluacija prognostičke i prediktivne vrednosti nekoliko tkivnih tumorskih markera kod pacijenata sa CRC kao što su: timidilat sintaza (TS) (40–43), mikrosatelitska stabilnost (MS) (40–43), gen deletiran kod kancera kolona (*deleted in colon cancer*, DCC) (45), urokinazni tip aktivatora plazminogena/inhibitor aktivatora plazminogena (uPA/PAI-1) (46), mutant ras (47), mutant/prekomerna ekspresija p53 (48). Prema današnjim raspoloživim dokazima, nijedan od ovih markera ne može da se preporuča za rutinsku kliničku primenu.

### Markeri u fecesu

Najčešće korišćeni marker u fecesu predstavlja testiranje na okultno krvarenje, tj. FOBT test (*fecal occult blood test*) (4, 6). Ovim testom se detektuju tragovi krvi u fecesu koji su obično nevidljivi prostim posmatranjem. Postoje dve vrste FOBT testa: gvajakov test i imunohemijski test. Gvajakovim testom se meri prisustvo hema u hemoglobinu, a imunohemijskim testom detektuje humani globin. Gvajakov FOBT predstavlja klasičan i jeftin test koji koristi prednost da hem pokazuje aktivnost sličnu aktivnosti peroksidaze kojom se vrši »skrining« krvi u fecesu. Hem konvertuje  $\alpha$ -gvajakonsku kiselinu do svetlo plave hinonske komponente, a što odgovara količini hemoglobina u uzorku. Detekcioni limiti gvajakovog FOBT variraju između testova i proizvođača. Test firme Beckman Coulter »*Haemoccult II*« detektuje 0,2 mL krvi na 100 g stolice, a test »*Haemoccult Sensa*« detektuje 0,3 mg/g stolice. Mada su ovi testovi jednostavni za izvođenje i nisu skupi, osetljivi su na veliki broj interferencija koje potiču od hrane (crveno meso), lekova (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kortikosteroidi, antikoagulantni, hemoterapeutske lekovi), kao i konzumiranje alkohola. Pošto je hem takođe prisutan u izvesnom voću (citrus i voćni sokovi) i povrću, konzumiranje ove hrane dovodi do lažno pozitivnih rezultata. Međutim, na imunohemijski test ne utiču ovi faktori. U poređenju sa gvajakovim testom, imunohemijski test ima superiornu osetljivost i specifičnost i mnogo manje interferencija (49). Bez obzira na ova ograničenja, veliki broj randomizovanih trajala je pokazao da »skrining« gvajakovim testom snižava mortalitet za 15 do 20% izazvan CRC (50–51).

Mada postoji veliki broj gvajakovih testova, urađena je evaluacija samo dva testa u toku »skrininga« na velikom broju osoba i to »*Haemoccult II*« i »*Haemoccult Sensa*«. Evaluacija imunohemijskog testa još uvek nije urađena u studijama na velikom broju osoba. Međutim, na osnovu dokaza koji su na raspolaganju, imunohemijski test je isto tako tačan, ako nije i tačniji u »skrining«-u CRC (14).

U skladu sa drugim ekspert panelima (52–54), NACB preporučuje da sve osobe starije od 50 godina ili starije treba da podvrgnu »skrining«-u na CRC. Postoji više »skrining« postupaka za CRC (51–52) i do danas nije potvrđeno da je neki od njih superiorniji u odnosu na ostale. Izbor zavisi od raspoloživosti, personalnog prioriteta i rizika za razvoj CRC (53).

Prema preporukama NCCN, FOBT test treba da se izvodi u tri uzastopna uzorka fecesa uzeta kroz tri dana uz propisanu dijetu, ako se koristi gvajakov test (52). Takođe, ova preporuka se odnosi na korišćenje komercijalnog testa »*Haemoccult Sensa*«. Test ne treba da se izvodi u uzorku uzetom u toku izvođenja digitalnog rektalnog ispitivanja (52–53).

U slučaju adenoma i ranog CRC, FOBT ima malu osetljivost i specifičnost. Iz ovih razloga, poslednjih

godina istraživanja su fokusirana na druge markere u fecesu, posebno na gene koji podležu mutaciji u toku CRC karcinogeneze. Najviše istraživani su DNK markeri ras, mutant p53, mutant APC, specifični metilovani geni, mikrosatelitska nestabilnost (MSI i dugačka DNK) (55–56).

Skorije je sprovedeno istraživanje panela DNK u fecesu kao »skrining« test za CRC u velikoj asimptomatskoj populaciji pri čemu je od ukupno detektovanih 31 invazivnih CRC, panel DNK u fecesu je dijagnostikovao šesnaest, a FOBT samo četiri CRC ( $p = 0,003$ ). U slučaju 71 invazivnih kancera i adenoma sa visokim stadijumom displazije, panel DNK je dijagnostikovao 29, a FOBT samo deset ( $p < 0,001$ ). Mada je panel DNK imao veću osetljivost od FOBT, može da se zaključi da oba testa nisu dijagnostikovala većinu uznapredovalih adenoma i kancera (57). S obzirom da do danas nisu sprovedena ispitivanja kojima bi se potvrdilo da »skrining« sa markerima DNK u fecesu snižava mortalitet od CRC, ovaj test se danas ne preporučuje za »skrining« CRC.

### Genetski testovi

NACB panel podržava preporuke Američkog udruženja gastroenterologa i Mreže nacionalnog centra za kancer (58–59) vezane za genetske testove na »prijemčivost« za CRC, tj. za familijarne adenomatozne polipe i nasledni nepolipni CRC.

### Zaključak

Mada je izvršena evaluacija velikog broja različitih markera za CRC, samo je mali broj preporučen za kliničku primenu. U ove markere se ubraja CEA za postoperativno preživljavanje pacijenata koji su podešni kandidati za hiruršku resekciju ili sistemsku hemioterapiju, FOBT za »skrining« ranog CRC, MSI kao surrogat marker u identifikaciji osoba koji treba da se podvrgnu genetskom testiranju na nasledni nepolipni kancer kolona (*hereditary non-polyposis colon cancer*, HNPCC), MLH1/MSH2/MSH6 pri testiranju na HNPCC i za familijarnu adenomatoznu polipozu (*familial adenomatous polyposis*, FAP; poznata i kao *adenomatous polyposis coli*, APC). Jedan od markera koji najviše obećava je novi plazma marker TIMP-1. Preliminarni rezultati ukazuju da je ovaj marker osetljiviji od CEA za detekciju CRC, kao i da je nezavistan prognostički faktor za CRC. Ovi rezultati treba da se potvrde u velikim prospektivnim studijama. Panel DNK u fecesu predstavlja test koji najviše obećava kao »skrining« test za CRC u fecesu (1, 55–57). Ovaj test treba da se pojednostavi i da bude na raspolaganju po niskoj ceni. Neophodno je da se izvrši evaluacija mogućnosti ovog testa na smanjenje mortaliteta CRC u velikim prospektivnim randomizovanim trajalima.

*Zahvalnost.* Rad je finansiran na osnovu Ugovora br. 145010B sa MNTR Srbije.

### Literatura

- Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) for MISCAN and SimCRC Models, 2007.
- Parkin DM, Bray F, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stools analysis. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 199–209.
- Boyle P. Faecal occult blood testing (FOBT) as screening for colorectal cancer: the current controversy. *Ann Oncol* 2002; 13: 16–18.
- Gregor DH. Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA* 1967; 201: 943–5.
- McCudden C, Willis MS. DNA bar code: screening methods of colorectal cancer. *MLO* 2006; November: 10–20.
- Sobin LH, Wittekind C (eds). *TNM: Classification of Malignant Tumors*. 6th Ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2002.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds). *AJCC cancer staging manuel*. 6th Ed. New York, NY: Springer, 2002.
- Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 295–308.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for Stage II and III colon cancer: who benefits and by how much. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797–1806.
- Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for Stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408–19.
- NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444–50.
- Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: numbers need to test and treat. *Eur J Cancer* 2002; 38: 986–99.
- Brunner N, Haglund C, Holten-Andersen M, Nielsen HJ, Duffy MJ. NACB practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic, colo-



- rectal cancer (section III) <http://www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/Accessed> 1 January 2008.
15. Hayes DF, Bast R, Desch CE, et al. A tumor marker utility grading system (TMUGS): a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J. Natl Cancer Instit.* 1996; 88: 1456–66.
  16. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991; 115: 623–38.
  17. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. *Br J Cancer* 1991; 63: 636–40.
  18. Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624–30.
  19. Goldstein MJ, Mitchell MJ. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338–51.
  20. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718–27.
  21. Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol.* 1997; 9: 380–7.
  22. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates B, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865–78.
  23. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Colon & Rectum* 2003; 46: 1538–44.
  24. Carpelan-Holmstrom M, Haglund C, Lundin J, et al. Preoperative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1156–61.
  25. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979–94.
  26. Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116–26.
  27. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2002; 324: 813–16.
  28. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26–39.
  29. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 2, 2004*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
  30. Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512–19.
  31. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman U-H, Alftan H, Järvinen, Haglund, C. CEA, CA 242, CA-19-9, CA 72-4 and hCG $\beta$  in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumor Biol* 2004; 25: 228–234.
  32. Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; 5195–98.
  33. Nakayama T, Watababe M, Teramoto T, Kitajima M. CA 19-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1997; 66: 238–43.
  34. Behbehani AI, Al-Sayer H, Farghaly M, Kanawati N, Mathew A, al-Bader V, et al. Prognostic significance of CEA and CA 19-9 in colorectal cancer in Kuwait. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 51–5.
  35. Holtén-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH et al. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin.Cancer Res.* 2002; 8: 156–64.
  36. Holtén-Andersen MN, Fenger C, Nielsen HJ, Rasmussen AS, Christensen IJ, Brünner N, Kronborg O. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2159–64.
  37. Holtén-Andersen M, Christensen, IJ, Nilbert M, Bendahl PO, Nielsen HJ, Brünner N et al. Association between preoperative plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and rectal cancer patient survival. A validation study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 64–72.
  38. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 22: 529–36.
  39. Johnson PG, Benson III AB, Catalano P, Rao MS, O'Dwyer PJ, Allegra CJ. Thymidylate synthase protein expression in primary colorectal cancer: lack of correlation with outcome and response to fluorouracil in metastatic disease sites. *J Clin Oncol* 2003; 21: 815–19.
  40. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2001; 10: 917–23.
  41. Kohonen MRJ, Daniel JJ, Chan C, Lin BPC, Kwun SY, Dent OF, et al. Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in Stage C colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2318–24.
  42. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609–18.

43. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247–57.
44. Aschele C, Debernardis D, Lonardi S, Bandelloni R, Casazza S, Monfardini S, et al. Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 18: 3758–65.
45. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2060–70.
46. Yang JL, Seetoo D, Wang Y, Ranson M, Berney CR, Ham JM, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *Int J Cancer* 2000; 89: 431–9.
47. Andreyev HJN, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the RASCA II study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692–6.
48. Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcome in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2005; 92: 284–9.
49. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56: 210–14.
50. Mandell JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–7.
51. Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Haemoccult. *Cochrane Database Sys Rev* 2 CD001216 (1998).
52. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colorectal Cancer Screening. Version 1.2006. Available at [http://www.nccn.org/physician\\_gls?PDF/colorectal\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/physician_gls?PDF/colorectal_screening.pdf) Accessed January, 2008.
53. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11–25.
54. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002; 137: 132–141.
55. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis L, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Instit* 2001; 93: 858–65.
56. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool testing. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 199–209.
57. Imperiale T, Ransohoff D, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704–14.
58. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195–7.
59. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198–213.
60. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. In: Diamindis EP, Fritsche H, Scharwitz MK, Chan DW, eds, *Tumor markers, physiology, pathobiology, technology and clinical applications*, Chicago: AACC Press 2002: 33–63.
61. Van Cutsem EJD, Kataja VV. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary colon cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 1): i16–i17.
62. Tveit KM, Kataja VV. ESMO minimum recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 1): i20–21.
63. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. Version 2.2006. Available at [www.nccn.org/physician\\_gls?PDF/colorectal\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/physician_gls?PDF/colorectal_screening.pdf) Accessed January, 2006.

*Rad primljen: 15. 02. 2008.*

*Prihvaćen za štampu: 04. 03. 2008.*