

RACIONALNA PRIMJENA SERUMSKIH TUMORSKIH BILJEGA U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU SOLIDNIH TUMORA

RATIONAL USE OF SERUM TUMOUR MARKERS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SOLID TUMOURS

NATALIJA DEDIĆ PLAVETIĆ, MILENA GNJIDIĆ, ANA KULIĆ, MARIJA IVIĆ,
IVANA KUKEC, MARINA VIDOVIĆ*

Deskriptori: Tumorski biljezi – analiza, u krvi; Tumori – dijagnoza; Tumori prostate – dijagnoza; Prostata specifični antigen – u krvi; Tumori dojke – dijagnoza; Karcinoembrionalni antigen – u krvi; Tumorski ugljikohidratni antigeni – u krvi; Humani korionski gonadotropin, podskupina beta – u krvi; Tumori jajnika – dijagnoza; Tumori testisa – dijagnoza; Kolorektalni tumori – dijagnoza; Rano otkrivanje karcinoma; Tumorski recidiv – dijagnoza

Sažetak. Optimalno zbrinjavanje oboljelih od malignih bolesti, ovisno o vrsti tumora, uključuje i određivanje serumskih tumorskih biljega. Ti su biljezi heterogena skupina molekula čija je koncentracija povišena kod ljudi oboljelih od zloćudnih tumora, ali se u niskim koncentracijama mogu naći i u plazmi zdravih pojedinaca. Povišene koncentracije u plazmi nastaju zbog: promjena u samoj stanici, nekroze stanice te promjene izražaja ili izlučivanja različitih molekula. Kod nekih tumora same tumorske stanice mogu potaknuti druge stanice na lučenje određenih spojeva. U kliničkoj primjeni u ovom je trenutku između ostalih dostupno određivanje nekoliko serumskih tumorskih biljega: CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CYFRA, NSE, PSA, HCG, AFP, LDH i tiroglobulin. Veći broj serumskih tumorskih biljega primjenjuje se eksperimentalno i čeka svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj primjeni. Smjernice o primjeni tumorskih biljega Nacionalne akademije kliničke biokemije (*National Academy of Clinical Biochemistry – NACB*) osmišljene su da bi poticale prikladniju upotrebu testova tumorskih biljega od liječnika primarne zaštite, kirurga, onkologa, ginekologa te ostalih specijalista koji se bave bolesnicima sa solidnim tumorima.

Descriptors: Biomarkers, tumor – analysis, blood; Neoplasms – diagnosis; Prostatic neoplasms – diagnosis; Prostate-specific antigen – blood; Breast neoplasms – diagnosis; Carcinoembryonic antigen – blood; Antigens, tumor-associated, carbohydrate – blood; Chorionic gonadotropin, beta subunit, human – blood; Ovarian neoplasms – diagnosis; Testicular neoplasms – diagnosis; Colorectal neoplasms – diagnosis; Early detection of cancer; Neoplasm recurrence, local – diagnosis

Summary. Optimal management of patients with solid tumors, depending on the tumour type, includes measurement of serum tumour markers levels. Serum tumour markers are heterogeneous molecules with concentrations elevated in persons with solid tumours, but could also be found in small amounts in plasma of healthy individuals. Elevated plasma concentrations are caused by cell changes, necrosis, changed expression or secretion of different molecules. In some tumour types tumour cells by themselves could stimulate other cells to secrete particular molecules. There are several serum tumour markers in the routine clinical praxis: CEA, CA 19-9, CA15-3, CA 125, CYFRA, NSE, PSA, HCG, AFP, LDH, thyroglobulin. There are also several serum tumour markers in experimental use, waiting to be included into the routine clinical use. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) practice guidelines for use of tumour markers in clinical practice are designated to encourage more appropriate use of serum tumour marker tests by general medicine practitioners, surgeons, oncologists, and other health care professionals giving care to patients with solid tumours.

Liječ Vjesn 2016;138:85–92

Optimalno zbrinjavanje oboljelih od malignih bolesti, ovisno o vrsti tumora, uključuje i određivanje tumorskih biljega. Tumorski su biljezi heterogena skupina molekula čija je koncentracija povišena kod ljudi oboljelih od zloćudnih tumora, nekih netumorskih bolesti, ali se u niskim koncentracijama mogu naći i u plazmi zdravih pojedinaca. Povišene vrijednosti u plazmi nastaju zbog promjena u samoj stanici, nekroze stanice, promjene izražaja ili izlučivanja različitih molekula. Kod nekih tumora same tumorske stanice mogu potaknuti druge stanice na lučenje određenih spojeva.

U kliničkoj primjeni u ovom je trenutku dostupno određivanje nekoliko serumskih tumorskih biljega, a to su: CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CYFRA, NSE, PSA, HCG, AFP, LDH i tiroglobulin. Veći broj serumskih tumorskih bi-

ljega primjenjuje se eksperimentalno i čeka svoje mjesto u svakodnevnoj kliničkoj primjeni. Smjernice o primjeni tumorskih biljega Nacionalne akademije kliničke biokemije

* **Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić, dr. med.; Ivana Kukec, dr. med.; Milena Gnjidić, dr. med.), **Laboratorij za patofiziologiju i eksperimentalnu onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ana Kulić, dipl. ing. biochem.), **Zavod za probavne tumore, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Marina Vidović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. N. Dedić Plavetić, Zavod za internističku onkologiju, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: natalija.dedic-plavetic@zg.t-com.hr

Primljeno 19. rujna 2015., prihvaćeno 26. veljače 2016.

(*National Academy of Clinical Biochemistry* – NACB) osmišljene su da bi poticale prikladniju upotrebu testova tumorskih biljega od strane liječnika obiteljske medicine, ginekologa, kirurga, onkologa te ostalih profesionalaca u pružanju zdravstvene zaštite.¹ Prilikom izrade smjernica rabljena je opsežna literatura temeljena u prvom redu na dokazima. Jasno su iznesene i jačina i vrsta dokaza koji potkrjepljuju svaku od preporuka, što znatno olakšava korisnicima smjernica razlikovanje preporuka temeljenih na rezultatima istraživanja od onih temeljenih na konsenzusu mišljenja ekspertne skupine.

Određivanjem koncentracije tumorskih biljega u plazmi ili drugim tjelesnim tekućinama koristimo se u probiru (*screeningu*), dijagnozi i procjeni prognoze, a njihova je najvažnija primjena u praćenju učinka liječenja i otkrivanju ranog relapsa.² Povišenje koncentracije tumorskih biljega iznad referentne vrijednosti u odsutnosti tumora smatra se lažno pozitivnim rezultatom. Lažno pozitivni rezultati mogu se prema uzroku nastanka podijeliti u tri glavne skupine: 1) metodološki (zbog pogrešaka u mjernom sistemu – npr. križna reakcija s drugim molekulama), 2) fiziološki (povišenje CA 125 i CA 15-3 u različitim fazama menstrualnog ciklusa), 3) patološki (zbog upalnog procesa u tijelu, nekroze pojedinih tkiva ili oštećenja funkcije organa koji sudjeluju u eliminaciji pojedinih tumorskih biljega).³

I. PREGLED NAJVAŽNIJH TUMORSKIH BILJEGA U RUTINSKOJ PRIMJENI

1. α -FETOPROTEIN (AFP)

AFP je glikoprotein koji sintetiziraju stanice žumančane vreće, jetre i probavnog sustava za vrijeme intrauterinog života. Povišena vrijednost AFP-a rabi se kod germinativnih tumora u testisima, jajnicima ili ekstragonadalno te kod hepatocelularnog karcinoma. Kod trudnica koncentracija AFP-a katkad može biti viša od 250 $\mu\text{g/L}$. AFP je obavezan onkološki biljeg u određivanju prognoze i stadija germinativnih tumora. Uz to se rabi kao dijagnostički kriterij kod bolesnika s palpabilnom masom u testisima. Međutim, treba uzeti u obzir činjenicu da koncentracija AFP-a ovisi o histološkom tipu tumora. Lažno pozitivni rezultati uočeni su kod niza fizioloških i patoloških stanja. Tako su npr. u novorođene djece koncentracije ovog biljega jako visoke (do čak 41.000 $\mu\text{g/L}$), ali tijekom prvih nekoliko mjeseci života padaju na fiziološke vrijednosti odraslih osoba.⁴ Srednje vrijednosti koncentracije AFP-a u djece rođene u 34. tjednu trudnoće iznose 400.000 $\mu\text{g/L}$, dok kod djece rođene na vrijeme one iznose oko 35.000 $\mu\text{g/L}$.⁵ U odraslih povišenje koncentracije AFP-a može biti posljedica različitih jetrenih lezija: u procesima nekroze, upale ili regeneracije (npr. akutni virusni hepatitis, oštećenje uzrokovano paracetamolom ili kronični hepatitis bilo koje etiologije). Povišene koncentracije AFP-a mogu se također naći kod bolesnika liječenih različitim hepatotoksičnim lijekovima (kao što su npr. antiepileptici, anestetici). Povišene koncentracije opisane su i kod nasljedne tirozinemije tipa I te kod ataksije-teleangiektazije. Znatno povišenje koncentracije primijećeno je također kod ljudi oboljelih od peritonealne tuberkuloze te trudnica oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa.⁶

2. Korionski gonadotropin-beta podjedinica (βHCG)

Korionski gonadotropin (HCG) jest glikoprotein koji se sastoji od alfa i beta-podjedinice. Alfa-podjedinica prisutna je i u drugim hormonima hipofize, dok beta-podjedinica osi-

gurava funkcionalnu specifičnost humanoga gonadotropina. Najvećim dijelom βHCG sintetizira placentarno trofoblastično tkivo, a manjim dijelom hipofiza i drugi organi (testisi, jetra i debelo crijevo). Povišena vrijednost βHCG -a javlja se kod germinativnih tumora i tumora nastalih od zatajelih stanica sinciotrofoblasta, odnosno placente. Najčešće su lažno pozitivni rezultati prisutni kod kroničnoga bubrežnog zatajenja. U bolesnika na hemodijalizi nalaze se deset puta više vrijednosti od gornje referentne vrijednosti. Katkad se uzrok lažno pozitivnih rezultata ne može naći, tj. nije povezan ni s jednom bolesti. Trudnice vegetarijanke imaju 1,2 puta više vrijednosti βHCG -a od gornjih referentnih vrijednosti i negativno su povezane s razinom vitamina B12. Kod 24% bolesnika oboljelih od sistemskog eritematoznog lupusa prisutne su visoke vrijednosti βHCG -a, a povezane su s prisutnošću antiovarijskih i antiendometrijskih protutijela.⁷ Noviji rezultati govore da i konzumiranje marihuane povisuje koncentraciju βHCG -a.³

3. Antigen specifičan za prostatu (PSA)

PSA je serinska proteaza, specifična za organ i pomaže mobilnost spermija. Povišena vrijednost PSA u serumu iznad 4 ng/mL ne nalazi se samo kod karcinoma prostate već i u benignoj hiperplaziji, prostatitisu, akutnoj retenciji urina, nakon ejakulacije, digitorektalnog pregleda i transuretralne resekcije.³ Na rezultat određivanja PSA utječu neka stanja prije uzimanja uzorka (manipulacije oko prostate, priprema i skladištenje uzorka), vrsta testa (preporučljivo testiranje uvijek u istom laboratoriju) te individualne razlike, zbog čega nikada nije dovoljno jedno mjerenje. Utjecaj hemodijalize na koncentraciju PSA nije jasan. Postoje rezultati koji govore da utječe na razinu ukupnog PSA, ali razina slobodnog PSA ostaje jednaka. Povišene vrijednosti nađene su i kod hepatitisa C (vrijednosti dvostruko iznad gornje granice) te pri liječenju multiple skleroze interferonom gama.⁸

4. Ugljikohidratni antigen 125 (CA 125)

Antigen CA 125 jest glikoprotein koji proizvode stanice Müllerovih vodova i mezotela i najviše koristi donosi u praćenju liječenja i otkrivanju relapsa karcinoma jajnika. Lažno pozitivni rezultati najčešće su prisutni kod bolesnika s izljevim ili retencijom tekućine. Kod benignih izljeva koncentracije antigena CA 125 mogu biti i stotinu puta više od gornje referentne vrijednosti. Slične se vrijednosti nalaze i kod oboljelih od različitih jetrenih bolesti, osobito uz pridružen ascites. U 10% oboljelih od jetrene bolesti bez ascitisa nalaze se vrijednosti više od gornje granice. Povišenje koncentracije CA 125 zabilježeno je i kod teške hipotireoze, pogotovo uz izljeve. U benignim bolestima jajnika vrijednosti mogu biti 2 – 3 puta više od gornje granice normale. Međutim, u Meigsovu sindromu vrijednosti su i do 50 puta više od gornje granice. U srčanom zatajenju povišene vrijednosti koncentracije CA 125 u korelaciji su s težinom stanja i koncentracijom BNP-a (*Brain Natriuretic Peptid*). Tako u srčanom dekompenzaciji klasificiranoj kao NYHA-1 ili NYHA-2 povišene vrijednosti CA 125 nisu primijećene, dok su u NYHA-3 bile dva puta, a kod NYHA-4 i do sedam puta iznad gornje granice.⁹

U 5% žena opisane su promjene vrijednosti u pojedinim fazama menstrualnog ciklusa. Tijekom menstrualne faze u 5,5% žena vrijednosti su bile i do dva puta više od gornje granice. U folikularnoj i luteinskoj fazi lažno povišene vrijednosti bile su prisutne u manje od 2% žena. U periovulatornoj fazi nikada nisu zabilježene povišene vrijedno-

Tablica 1. Pregled najvažnijih serumskih tumorskih biljega u rutinskoj kliničkoj primjeni
Table 1. Review of the most important serum tumour markers in routine clinical praxis

Naziv / Name		Benigna stanja / Benign conditions	Tumorska sjela / Tumour locations
Karcinoembrionalni antigen CEA / Carcinoembrional antigen CEA	Do 3,4 µg/L / Up to 3.4 µg/L	Pušači, ciroza jetre, polipi, hepatitis, bolesti pluća, ulcerozni kolitis / Smokers, liver cirrhosis, polyps, hepatitis, lung diseases, ulcerous colitis	Dojka, pluća, kolon, jajnik, grlo maternice / Breast, lung, colon, ovaries, uterine cervix
Ugljikohidratni antigen CA 15-3 / Carbohydrate antigen CA 15-3	Do 25 kIU/L / Up to 25 kIU/L	Upalne bolesti jetre, tbc, reumatske bolesti, mastopatija, fibroadenom, benigne bolesti pluća / Inflammatory liver diseases, tuberculosis, rheumatic diseases, mastopathy, fibroadenoma, benign lung diseases	Dojka, jajnik, endometrij, želudac, jetra, gušterača / Breast, ovaries, endometrium, gastric, liver, pancreas
Ugljikohidratni antigen CA 125 / Carbohydrate antigen CA 125	Do 35 kIU/L / Up to 35 kIU/L	Folikularna faza ciklusa, ciroza, hepatitis, endometrijoza, ciste jajnika / Follicular phase of menstrual cycle, liver cirrhosis, hepatitis, endometriosis, ovarian cysts	Jajnik, dojka, maternica, endometrij, kolon, rektum, pluća / Ovaries, breast, uterus, endometrium, colon, rectum, lungs
Ugljikohidratni antigen CA 19-9 / Carbohydrate antigen CA 19-9	Do 39 kIU/L / Up to 39 kIU/L	Pankreatitis, kolecistitis, kolangitis, ciroza, hepatitis, cistična fibroza, neregulirani diabetes mellitus, plućne bolesti, hemodijaliza, pseudociste i ciste gušterače i drugih lokacija / Pancreatitis, cholecystitis, cholangitis, cirrhosis, cystic fibrosis, unregulated diabetes mellitus, lung diseases, haemodialysis, pancreatic cysts and pseudocysts	Gušterača i svi gastrointestinalni tumori s jetrenim metastazama / Pancreatic tumours and gastrointestinal tumours with liver metastases
Korionski gonadotropin HCG-beta-podjedinica / Chorionic gonadotropin HCG beta subunit		Trudnoća, hidatiformna mola / Pregnancy, hydatiform mole	Koriokarcinom / Choriocarcinoma
Alfa-fetoprotein αFP / Alpha-fetoprotein αFP	Do 13,6 µg/L / Up to 13.6 µg/L	Trudnoća, ciroza, hepatitis, fetus, novorođenče, dojenče / Pregnancy, cirrhosis, hepatitis, foetus, newborns, babies	Testis, jetra / Testis, liver

sti. U periodu od tri tjedna nakon kirurških zahvata u trbušnoj se šupljini mogu naći vrijednosti i do tri puta više od gornje granice normale. Slično nalazimo i u bubrežnom zatajenju. U 17% bolesnika koji nisu bili na hemodijalizi vrijednosti su bile pet puta iznad gornje granice. Suprotno tomu, u manje od 10% ljudi na hemodijalizi vrijednosti su bile dva puta više od gornje granice. Povišene vrijednosti zabilježene su i kod različitih plućnih bolesti (akutna tuberkuloza, intersticijske bolesti, KOPB, pneumonija). Tijekom trudnoće vrijednosti CA 125 rastu od desetog tjedna gestacije i ostaju visoke sve do kraja trudnoće. Primijećene su i lažno povišene vrijednosti u prisutnosti heterofilnih protutijela.¹

5. Karcinoembrionalni antigen (CEA)

CEA je glikoprotein visoke molekularne mase koji pripada porodici imunoglobulina. Stvara se u različitim tkivima, kao što su želudac, debelo crijevo, gušterača i pluća. Zbog toga upalni procesi i nekroza ovih organa znatno povisuju koncentraciju CEA.¹ Povišene koncentracije ovoga tumorskog biljega zabilježene su u pankreatitisu, divertikulitisu i peptičkom ulkusu, zatim u upalnim bolestima crijeva, gdje razina koncentracije ovisi o težini bolesti. Povišene vrijednosti zabilježene su i u pneumoniji uzrokovanoj različitim mikroorganizmima. Vrlo visoke vrijednosti primijećene su kod ljudi oboljelih od kronične opstruktivne plućne bolesti i idiopatske plućne fibroze.

Metabolizam i eliminacija ovog antigena zbivaju se u jetri i bubrezima, zato se njegovo znatno povišenje javlja kod njihove smanjene funkcije. Povišene vrijednosti u kroničnome bubrežnom zatajenju u korelaciji su s koncentracijom kreatinina, a znatno više lažno pozitivnih rezultata zabilježeno je u ljudi na hemodijalizi. Kod opstruktivne žutice vrijednosti mogu biti dva puta iznad gornje referentne granice. Koncentracije oko 20 µg/L zabilježene su kod benignih tumora, sklerozirajućeg kolangitisa i ciste koledokusa. Najviše vrijednosti zabilježene su upravo kod ciste koledokusa. Osim toga, povišena koncentracija CEA nalazi se i kod ciroze jetre. Povišenje je ovisilo o stadiju bolesti;

kod Child Pugh A povišene su vrijednosti zabilježene u 28% bolesnika, a kod Child Pugh B i C u 42%.¹⁰ Povišene koncentracije primijećene su i kod hipotireoze. Razina koncentracije ovisila je o duljini bolesti i bila je obrnuto proporcionalna razini tiroksina u krvi. I konačno, vrlo visoke vrijednosti zabilježene su kod ljudi bez ikakvih dokazanih bolesti ili stanja.

6. Ugljikohidratni antigen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3 i CA 27.29 različiti su epitopi istoga proteinskog antigena, koji je proizvod gena MUC1 povezanog s rakom dojke. Deset puta više vrijednosti od gornje referentne vrijednosti zabilježene su u bolesnika s deficitom vitamina B12 i makrocitnom anemijom te kod snižene koncentracije laktat dehidrogenaze (LDH). Kod 22% bolesnika s različitim upalnim miopatijama također su primijećene povišene vrijednosti CA 15-3. Povišene vrijednosti mogu se vidjeti i kod različitih jetrenih bolesti: 11% bolesnika s cirozom jetre i 6% bolesnika s drugim jetrenim bolestima bez ciroze ima povišene vrijednosti CA 15-3. Druge su studije, pak, pokazale da se povišene koncentracije CA 15-3 mogu naći i kod osoba s povišenom koncentracijom imunoglobulina A (IgA). Deset puta više vrijednosti od gornje granice normale nađene su i u bolesnika s intersticijskim plućnim bolestima te dva puta više vrijednosti kod bolesnika s pneumonitisom udruženim s bolestima kolagena.¹¹ U pojedinim slučajevima zabilježene su dva puta više koncentracije CA 15-3 kod bolesnika liječenih faktorom stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF). U 14% oboljelih od sistemske skleroze također se nalazi povišena koncentracija CA 15-3 povezana s povišenom koncentracijom C-reaktivnog proteina (CRP) i antinuklearnih antitijela. Žene koje boluju od cističnih bolesti jajnika također imaju primjetno povišenje koncentracije CA 15-3, a oboljeli od polimiozitisa imaju pet puta više vrijednosti od referentnih. Kod žena je također primijećena pojava lažno povišenih vrijednosti tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa (u 3% žena zabilježeni su lažno pozitivni rezultati tijekom menstrualne faze, u 7% tijekom folikularne, u 6% tijekom periovulatorne te u

6% tijekom luteinske faze). Zbog toga se danas preporučuje određivanje koncentracije CA 15-3 tijekom menstrualne faze radi smanjenja broja lažno pozitivnih rezultata. Vrijednosti dva puta više od normale zabilježene su kod različitih bolesti probavnog sustava: ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti,olecistitisa i hepatitisa. Kod bolesti bubrega zabilježeni su različiti rezultati: neke studije potvrđuju da se u 4,5% bolesnika javljaju 5% više vrijednosti, dok druge navode da nema povišenja koncentracije CA 15-3.

7. Ugljikohidratni antigen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 mucinozni je antigen visoke molekularne mase. Epitop koji prepoznaje ovaj antigen jest glikolipid silalaktin-N-fukopentanoza 2 ganglioizid. To je derivat krvnog antigena Lewis A. Bolesnici s fenotipom Lewis a-b nemaju ekspresije ovog antigena i čine 5% ukupne populacije. Povišena koncentracija ovog antigena može se naći u 1–4% populacije bez znakova maligne bolesti, ali i kod različitih benignih bolesti, npr. različitih hepatobilijarnih bolesti, gdje koncentracije CA 19-9 mogu biti ekstremno visoke. Kod 20–25% bolesnika s cirozom jetre vrijednosti su iznad gornje granice, a osobito visoke vrijednosti primijećene su u osoba sa žuticom.¹¹ U akutnom oolecistitisu 74% bolesnika ima povišene vrijednosti CA 19-9. Bolesnici s kalkulozom bilijarnog trakta imaju vrijednost CA 19-9 i tisuću puta iznad referentne vrijednosti. Povišene koncentracije primijećene su i kod oboljelih od kolangitisa ili onih s pseudocistom gušterače. Svi ovi podaci upozoravaju na važnost jetre kao glavnog eliminacijskog puta CA 19-9. U 88% bolesnika s akutnim i 5% s kroničnim pankreatitisom bilježe se povišene vrijednosti CA 19-9.¹⁰ Povišene vrijednosti primijećene su i kod nekontrolirane šećerne bolesti te kod različitih plućnih bolesti, npr. tuberkuloze, bronhiektazija i idiopatske pulmonalne fibroze. Ciste i pseudociste različitih lokacija također mogu uzrokovati povišene koncentracije CA 19-9. Bolesnici na hemodijalizi mogu imati vrijednosti CA 19-9 i 60% iznad gornje vrijednosti. U 9% oboljelih od peptičkog ulkusa vrijednosti su također iznad gornje granice, kao i kod nekih drugih bolesti probavnog trakta, npr. Crohnove bolesti, ciroze i gastritisa. U hipotiroidizmu vrijednost CA 19-9 može biti povišena 1,5 puta.

II. ULOGA TUMORSKIH BILJEGA U POJEDINAČNIM TUMORSKIM SIJELIMA

1. Antigen specifičan za prostatu (PSA) u karcinomu prostate

PSA je tumorski biljeg koji se određuje u svim stadijima karcinoma prostate: 1. u probiru (*screening*) i ranom otkrivanju karcinoma, 2. pri određivanju rizika od širenja bolesti i odabiru primarnog liječenja, 3. praćenju učinka primarne lokalne terapije (radikalna prostatektomija ili radikalno zračenje), 4. ranom otkrivanju relapsa bolesti, 5. praćenju učinka sistemske terapije (androgena blokada, kemoterapija).¹²

PSA u probiru i ranom otkrivanju karcinoma prostate

U posljednja dva desetljeća redovito određivanje PSA u muškaraca starijih od 50 godina dovelo je do porasta incidencije karcinoma prostate, otkrivanja bolesti u ranom stadiju i smanjenja smrtnosti. Međutim, dovelo je i do porasta nepotrebnog liječenja indolentnih karcinoma. Zato postoje dvojbe je li uopće potreban probir za karcinom prostate i u kojoj populaciji. Prema najvećoj studiji ERSCP, smatra se da testiranje PSA smanjuje smrtnost od karcinoma prostate za 21%, no bez utjecaja na sveukupno preživljenje, na račun

povećanja broja onih koji se nepotrebno liječe. Zato se sve više naglašava individualizirani pristup i *screeningu* i ranom liječenju. Europsko udruženje urologa (EAU) predlaže probir prema individualnom riziku u onih koji imaju očekivano trajanje života 10 – 15 godina. Visoko rizični bolesnici jesu: stariji od 50 godina ili od 45 godina ako imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, Afroamerikanci te oni koji s 40 godina imaju PSA > 1 ng/mL ili sa 60 godina imaju PSA > 2 ng/mL. U onih koji imaju takve rizike predlaže se testiranje PSA svake dvije godine, a za one koji nemaju rizika testiranje se može ponoviti za osam godina. Onima koji imaju očekivano trajanje života manje od 15 godina ne preporučuje se provođenje probira.^{13,14}

Za gornju granicu PSA u serumu dogovorno je uzeta vrijednost 4 ng/mL, jer se pokazalo da se iznad te vrijednosti karcinom otkrije u oko 70% slučajeva. To znači da što je viša vrijednost PSA, veća je šansa da postoji karcinom. Međutim, ta granica nije fiksna, već fleksibilna i individualna. 20% karcinoma otkrije se kod vrijednosti PSA nižih od 4 ng/mL. U svakodnevnoj praksi najčešće postoji nedoumica kod koje se vrijednosti PSA mora učiniti biopsija uz uredan digitorakalni pregled. S obzirom na to da se PSA u cirkulaciji u najvećem postotku veže za alfa1-antikimotripsin, ukupni PSA je zbroj vezanog i slobodnog PSA. Postotak slobodnog PSA (% fPSA) pokazao se korisnim u razlikovanju benigne hiperplazije od karcinoma kod vrijednosti PSA između 4 i 10 ng/mL. Biopsija se radi kada je vrijednost fPSA manja od 10%, ali treba biti oprezan u tumačenju tog testa, jer rezultati mogu biti pod utjecajem npr. temperature na kojoj se čuvao uzorak ili ako su istodobno prisutni benigna hiperplazija i karcinom.¹⁴

Najnoviji testovi za rano otkrivanje karcinoma prostate još nisu zaživjeli u svakodnevnoj praksi, ali s pomoću njih se nastoji smanjiti broj nepotrebnih biopsija. To su npr. *Prostate Health Index* (PHI) – test koji kombinira fPSA, tPSA i (-2) pro PSA isoform (p2PSA) i PCA3-test, koji određuje nekodirajući mRNA specifičan za prostatu u sedimentu urina nakon masaže prostate (Progensis test).

Prema vrijednosti PSA, TNM-stadiju bolesti i Gleasonovu zbroju, bolesnici se svrstavaju u rizične skupine s pomoću kojih se određuje vrsta liječenja: samo praćenje, prostatektomija, radioterapija, hormonska terapija, kombinacija zračenja i hormonske terapije.

PSA nakon primarne terapije (prostatektomije ili radioterapije) i u relapsu bolesti

Sve smjernice preporučuju praćenje vrijednosti ukupnog PSA nakon primarne terapije kako bi se ocijenio učinak liječenja i rano otkrio relaps bolesti. Praćenje PSA ima veću senzitivnost nakon radikalne prostatektomije nego nakon radikalnog zračenja. Učestalost praćenja nije standardizirana, ali nije dovoljna samo jedna povišena vrijednost. Nakon primarne terapije od određivanja postotka fPSA nema više koristi, ali promjene PSA tijekom vremena (PSA *velocity*, PSA *doubling time*) pomažu. Nakon radikalne prostatektomije vrijednost PSA postaje nemjerljiva u roku od šest tjedana. Ako nakon radikalne prostatektomije PSA nije palo na nemjerljivu vrijednost, tada postoji lokalno ostatna bolest ili mikrometastaze. Relaps bolesti postoji ako PSA poraste na 0,2 ng/mL ili više u dva uzastopna mjerenja, iako je ta vrijednost PSA još predmet rasprave (0,2 ili 0,4 ng/mL). Brzo povišenje PSA govori u prilog sistemske diseminacije bolesti, a sporije povišenje PSA za lokalni relaps. Nakon radikalnog zračenja PSA pada sporije i nikada ne dosegne nemjerljivu razinu te obično padne na 1 ng/mL ili manje u

tri godine. Svaki bolesnik ima svoju najnižu vrijednost PSA (*nadir*), ali se vrijednost PSA < 0,5 ng/mL smatra dobrim prognostičkim znakom. Biokemijski relaps bolesti definira se prema smjernicama ASTRO kao porast PSA za 2 ng/mL ili više od postignutog *nadira* nakon radikalnog zračenja.^{14,15}

PSA u praćenju učinka sistemskog liječenja (hormonske terapije, kemoterapije)

Karcinom prostate je tumor ovisan o androgenu pa je prva linija liječenja metastatske bolesti androgena blokada, što znači blokada testosterona iz testisa (orhidektomija ili LHRH-agonisti / antagonist) s blokadom proizvodnje ostalih androgena ili bez (antiandrogeni). PSA je vrlo koristan u praćenju učinka hormonske terapije. Što je niža vrijednost PSA (< 0,2 ng/mL) nakon hormonske terapije, to je duže preživljenje. Porast PSA tijekom hormonskog liječenja pokazuje da karcinom raste unatoč niskoj razini testosterona, tj. da je postao kastracijski rezistentan, zato je potrebno uz PSA pratiti i razinu testosterona. Važno je znati da može postojati progresija bolesti i bez porasta PSA, kao što se to događa kod slabo diferenciranih karcinoma prostate.

Kastracijski rezistentan karcinom prostate jest onaj kod kojeg je došlo do povišenja PSA i/ili kliničke progresije bolesti unatoč kastracijskoj razini testosterona < 50 ng/dL (1,7 nmol/L). Porast PSA mora biti dokazan u tri mjerenja u razmaku od tjedan dana, povišenje u dva mjerenja mora biti 50% vrijednosti nadira i mora biti veće od 2 ng/mL. Učinak kemoterapije u metastatskom, kastracijski rezistentnom karcinomu kontrolira se ne samo praćenjem PSA, već i kliničkog i radiološkog odgovora kao kod ostalih solidnih tumora. Pri liječenju kemoterapijom vrijednost PSA može pasti tek nakon 12 tjedana terapije ili čak može porasti iako postoji klinički odgovor, zato se samo prema vrijednosti PSA ne može ocijeniti učinak liječenja. Neke nove terapije kao imunoterapija (sipuleucel-T) produžuju preživljenje bez promjene PSA.^{14,15}

2. Tumorski biljezi u tumorima dojke

Vrijednost serijskog određivanja karcinoembrionalnog antigena (CEA) i CA 15-3 u postoperativnom praćenju asimptomatskih osoba s prethodnom dijagnozom karcinoma dojke i kurativnom resekcijom jest dvojbena. Premda povišenje CA 15-3 može detektirati udaljene metastaze u otprilike 70% asimptomatskih bolesnica, nema studije s visokom razinom dokaza o tome da rana dijagnoza asimptomatskog udaljenog rasapa i posljedično ranije liječenje imaju pozitivan učinak na preživljenje ili kvalitetu života. S druge strane, nekoliko manjih studija pokazalo je pozitivan učinak.^{16,17} Također, nema ni univerzalno prihvaćene ni studijom utvrđene razine porasta CA 15-3 koja bi značila rasap bolesti. U svjetlu ovih činjenica preporuke se razlikuju.

Prema Europskoj grupi za tumorske biljege (*European Group on Tumor Markers*, – EGTM), tumorski biljezi (CA 15-3 i CA 27.29) povezani s CEA i MUC-1 trebali bi se određivati u postoperativnom praćenju bolesnica s karcinomima dojke. Nasuprot tomu, ekspertni panel Američkog društva kliničke onkologije (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) suprotnog je stajališta što se tiče primjene serumskih tumorskih biljega u praćenju asimptomatskih osoba nakon kurativnoga kirurškog zahvata.¹⁸ Ni recentno ažurirane smjernice NCCN ne podupiru upotrebu CA 15-3 i CEA u ovoj indikaciji.¹⁹

Međutim, određivanje tumorskih biljega CEA i CA 15-3 uz radiološke pretrage preporučuje se pri praćenju učinka

liječenja u metastatskoj bolesti. Osobito je važna uloga tumorskih biljega u situacijama kada je praćenje radiološkim pretragama neprikladno ili otežano.²⁰ Ipak, tumorski se biljezi ne smiju rabiti sami u praćenju odgovora na terapiju uznapredovale bolesti.¹⁸ Valja naglasiti da je moguć i prolazni porast tumorskih biljega nakon započinjanja kemoterapijskog liječenja metastatske bolesti, ali on nije odraz njezine progresije.²¹

3. CA 125 u karcinomima jajnika

U žena s epitelnim rakom jajnika njih 80% ima vrijednosti CA 125 iznad 35 kU/L, od toga 50 – 60% u kliničkom stadiju I, 90% u stadiju II te više od 90% u stadijima III i IV. Koncentracije koreliraju s proširenošću bolesti i njezinim stadijem.²²

Zbog nedostatka osjetljivosti i specifičnosti određivanje CA 125 ne smatra se prikladnom metodom probira zdravih, asimptomatskih žena na rak jajnika. Iznimka su žene s hereditarnim sindromima raka jajnika, kod kojih se određivanje CA 125 u kombinaciji s transvaginalnim ultrazvučnim pregledom smatra prikladnom metodom koja bi mogla biti korisna pri ranom otkrivanju raka jajnika te posljedično tomu i intervenciji.²³ Smatra se da se tumorski biljeg CA 125 ne bi trebao rabiti kao metoda probira za rak jajnika kod zdravih žena izvan kontroliranih kliničkih studija.^{22,24}

Najveća vrijednost CA 125 je u razlikovanju benignih od malignih masa u zdjelici kod postmenopausalnih žena te pri praćenju učinka kemoterapije kod žena oboljelih od karcinoma jajnika.²⁴

Korist od praćenja CA 125 nakon završenog liječenja karcinoma jajnika istraživala se u prospektivnoj kontroliranoj kliničkoj studiji čiji su rezultati preliminarno objavljeni na godišnjem sastanku ASCO-a 2009. godine,²⁵ a potom i publicirani.²⁶ Unatoč tomu što je studija utvrdila da nema koristi od rane terapije relapsa temeljene na ranom otkrivanju određivanjem CA 125 u asimptomatskih bolesnica, NCCN ipak preporučuje da se CA 125 određuje kod žena u kojih je inicijalna vrijednost bila povišena.²⁴ To objašnjava time da europska studija ima određena ograničenja i manjkavosti te da same bolesnice većinom nisu sklone prestati s određivanjem tumorskog biljega.

Serumski biljeg CA 125 smatra se i prognostičkim biljekom jer njegova koncentracija, preoperativna i postoperativna, nosi znatnu prognostičku informaciju kod žena s dijagnosticiranim rakom jajnika.²⁷

Istražuju se brojni drugi serumski tumorski biljezi (inhibin, CEA, CASA) kod raka jajnika, ali njihovo pravo značenje još se ispituje te se stoga ne preporučuju za uporabu u svakodnevnome kliničkom radu.

4. Tumorski biljezi u germinativnim tumorima

Germinativni tumori su tumori zametnih stanica koji nastaju najčešće u testisu, ali i u jajniku, a rjeđe ekstrapodalno; to su tzv. tumori središnje linije (retroperitoneum, mediastinum, pinealna žlijezda). Javljuju se većinom kod mladih muškaraca između 15. i 35. godine. Dijele se na seminome i neseminome (embrionalni karcinom, koriokarcinom, teratom, *yolk sac* – obično su miješani tumori). Kod germinativnih tumora određuju se tumorski biljezi AFP (alfa-fetoprotein), β HCG (beta-podjedinica korionskoga gonadotropina) i LDH (laktat dehidrogenaza). Koji će biljeg ili kombinacija biti povišeni ovisi o histološkom tipu germinativnog tumora. Tako je AFP obično povišen kod *yolk sac* tumora (tumora žumanjčane vreće), ali može biti i kod teratoma i embrionalnog karcinoma. β HCG je povišen kod ko-

riokarcinoma i miješanih tumora koji sadržavaju koriokarcinom ili stanice sinciotrofoblasta te kod seminoma. LDH je biljeg tkivne destrukcije i ima manju specifičnost za germinativne tumore, a može biti povišen i kod seminoma (češće) i kod neseminoma te obično odražava volumen tumorske mase. Međutim, kod germinativnih tumora ne mora biti povišen ni jedan od ovih biljega.²⁸

Određivanje ovih triju tumorskih biljega obavezno je pri postavljanju dijagnoze germinativnog tumora, određivanju stadija i prognoze bolesti, u praćenju učinka liječenja te u praćenju i otkrivanju relapsa bolesti nakon primarnog liječenja.

Vrijednost tumorskih biljega poslije orhidektomije određuje pripadnost rizičnoj grupi na osnovi koje se određuje liječenje. Važno je pritom znati da je vrijeme poluživota u serumu za AFP 5 – 7 dana, a za β HCG 2 – 3 dana.²⁹

Međunarodna kolaborativna grupa za tumore zametnih stanica (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group* – IGCCCG) još je 1997. godine napravila klasifikaciju bolesnika u tri rizične grupe (dobra, srednja i loša prognoza), analizirajući pet tisuća bolesnika koji su bili liječeni kemoterapijom na bazi cisplatine. Našli su da je kod neseminoma vrijednost tumorskih biljega prije liječenja, uz lokalizaciju primarnog tumora (testis, retroperitoneum, medijastinum), prisutnost ili odsutnost neplućnih metastaza (jetra, mozak, kosti), neovisni prognostički čimbenik o kojem ovisi vrijeme do progresije bolesti. Kod seminoma je važnija prisutnost ili odsutnost neplućnih metastaza.³⁰

Koliko je važna uloga tumorskih biljega u germinativnim tumorima pokazuje ovo: 1. katkad se samo na osnovi povišenih vrijednosti AFP-a i/ili β HCG-a, bez histološke potvrde o kojoj se vrsti tumora radi, započinje hitno liječenje kemoterapijom na bazi cisplatine ako je bolesnik u težem općem stanju, kao npr. kod koriokarcinoma, 2. što je veće povišenje vrijednosti tumorskih biljega, to je lošija prognoza bolesti, 3. praćenje pada vrijednosti tumorskih biljega tijekom liječenja kemoterapijom jasno pokazuje odgovor na liječenje, kao što povišenje vrijednosti pokazuje refraktornost na kemoterapiju, 4. tumorski biljezi mogu biti prvi znak relapsa bolesti bez još vidljiva radiološkog dokaza.

5. Tumorski biljezi u kolorektalnim tumorima

Kolorektalni karcinom bio je jedno od prvih tumorskih sijela u kojima je serumski tumorski biljeg, karcinoembrionalni antigen (CEA) upotrijebljen kao pomoć u otkrivanju i liječenju oboljelih. CEA se rabi pri određivanju prognoze, praćenju nakon kurativne resekcije te u praćenju učinka liječenja.

CEA u ranom otkrivanju kolorektalnog karcinoma

Nedostatak senzitivnosti i specifičnosti u kombinaciji s niskom prevalencijom u zdravoj populaciji sprječavaju upotrebu CEA u probiru kolorektalnog karcinoma.^{31–33} Ni ASCO ni EGTM, kao ni panel NACB ne preporučuju CEA kao metodu probira zdrave populacije za rani kolorektalni karcinom.^{34,35}

CEA pri određivanju prognoze i praćenju nakon kurativne resekcije

Preoperativna razina CEA može nam dati prognostičku informaciju neovisnu o stadiju bolesti.^{33,36} Međutim, ne bi se smjela rabiti pri selekcioniranju bolesnika za adjuvantno liječenje.^{34,35} Prema rezultatima nekoliko metaanaliza, intenzivno praćenje bolesnika, koje uključuje redovito serijsko

određivanje CEA, nakon kurativne resekcije pokazuje umjerenu, ali statistički značajnu prednost u preživljenju u odnosu prema onima s minimalnim praćenjem, odnosno bez njega. Prema preporuci panela EGTM, značajnim porastom CEA smatra se porast za najmanje 30% u odnosu prema prethodnoj vrijednosti. Takav se porast mora potvrditi uzimanjem drugog uzorka nakon mjesec dana. Ako i ta vrijednost bude povišena, bolesnika treba podvrgnuti dodatnoj slikovnoj obradi.³⁵ Međutim, takav porast nije potvrđen u kliničkim studijama. Prema ASCO-ovim smjernicama, CEA bi se trebalo mjeriti svaka tri mjeseca kod bolesnika stadija II i III CRC-a tijekom najmanje tri godine nakon dijagnoze.^{34,37} Panel NACB podupire ovu preporuku,²⁰ dok NCCN-ove smjernice za praćenje bolesnika s kolorektalnim karcinomom preporučuju mjerenje CEA svaka tri do šest mjeseci postoperativno tijekom prve dvije godine, a potom svakih šest mjeseci do ukupno pet godina.^{21,38}

CEA u praćenju učinka sistemskog liječenja metastatske bolesti

U posljednje se vrijeme prognoza bolesnika s uznapredovalim CRC-om znatno poboljšala zahvaljujući uvođenju novih lijekova irinotekana i oksaliplatine te monoklonskih protutijela, kao što su bevacizumab (Avastin), panitumumab (Vectibix), cetuksimab (Erbitux).³⁹ Kod bolesnika s metastatskom bolešću koji su podvrgnuti sistemskom liječenju također se preporučuje određivanje vrijednosti CEA, a potvrđeni porast njegove vrijednosti veći od 30% uglavnom upućuje na progresiju bolesti. ASCO-ove i EGTM-ove smjernice upozoravaju na oprez u interpretaciji porasta CEA tijekom rane faze sistemskog liječenja jer određeni lijekovi (npr. 5-fluorouracil i leukovorin, oksaliplatina) mogu uzrokovati prolazni porast razine CEA u odsutnosti progresije bolesti.³⁵

6. CA 19-9 u karcinomima gušterače

CA 19-9 dobro je validiran i klinički koristan serumski biljeg u karcinomima gušterače i bilijarnog stabla, ali nije tumorski specifičan jer može biti povišen u mnogim vrstama tumora, osobito u prisutnosti bilijarne opstrukcije, bilo maligne ili benigne.⁴⁰ Njegova se vrijednost ispitala u probiru, tijekom dijagnostičke obrade, u procjeni stadija, određivanju resektabilnosti, kao prognostičkog čimbenika nakon resekcije te kao prediktivnog čimbenika odgovora na sustavnu terapiju.⁴¹ U simptomatskih bolesnika osjetljivost ovog biljega je 79 – 81%, specifičnost 82 – 90%, ali uz nisku prediktivnu vrijednost, što ga čini neprikladnim za uporabu u probiru.⁴²

Iako preoperativni CA 19-9 korelira sa stadijem i resektabilnošću karcinoma gušterače, ne preporučuje se njegova samostalna upotreba u tu svrhu, već samo kao dodatak uobičajenim slikovnim metodama i histološkoj analizi. Postoperativna vrijednost CA 19-9 bolji je prognostički čimbenik od preoperativne.^{43,44}

Postoperativni porast CA 19-9 ne može se smatrati potvrdom povrata ili diseminacije bolesti, već se mora potvrditi slikovnim radiološkim metodama ili/i biopsijom. Kod bolesnika s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću podaci o samostalnoj uporabi CA 19-9 u praćenju odgovora na kemoterapiju nisu potpuno konzistentni.^{45–47} Uobičajeno je mjerenje na početku liječenja uznapredovale bolesti te potom svakih jedan do tri mjeseca. Porast sugerira progresiju bolesti, ali se ona mora potvrditi i drugim metodama, slikovnim i/ili patohistološkim.³⁴

7. Tumorski biljezi u ostalim solidnim tumorima

Analizirajući publicirane studije koje su ispitivale značajne serumskih tumorskih biljega u ostalim tumorskim sijećima (jetri, štitnjači, plućima, mokraćnome mjehuru, grlu maternice i želucu), došlo se do ovih zaključaka: alfa-fetoprotein (AFP) može se koristiti za rano otkrivanje hepatocelularnog karcinoma (HCC) u bolesnika s kroničnim hepatitisom ili cirozom povezanim s infekcijom virusom hepatitisa B ili C. Kod takvih bolesnika preporučuje se praćenje serumske koncentracije AFP-a u šestomjesečnim intervalima. Pritom je važno imati na umu da je kod 20 – 40% bolesnika s hepatitisom ili jetrenom cirozom prisutna povišena koncentracija AFP-a iznad 10 µg/L. Za potvrdu dijagnoze hepatocelularnog karcinoma potrebna je koncentracija AFP-a viša od 200 µg/L, kod bolesnika s cirozom jetre uz tipičnu hipervaskularnu leziju veću od dva centimetra. Uz radiološke pretrage AFP je važan i u praćenju odgovora na liječenje HCC-a.⁴⁸

Serumski tiroglobulin određuje se poslije inicijalne ablativne terapije (tiroidektomija ili radiojodna ablacija) kod karcinoma štitnjače svakih 6 – 12 tjedana radi otkrivanja rezidualne ili rekurentne bolesti. Prije samog zahvata i radiojodne terapije njegovo određivanje nije specifično. Nije se pokazala ni korist od određivanja razine TSH i tiroglobulina u probiru. Može se određivati dok bolesnik uzima tiroksin, ali test je senzitivniji ako ga prestane uzimati ili se uzme rekombinantni TSH kako bi se podigla serumska razina TSH. Ako je serumska razina Tg prilikom supresije TSH-om iznad 2 ng/L, u 50% bolesnika otkrije se lokalizirana rezidualna ili rekurentna bolest, dok se u daljnjih 30% bolesnika s takvim vrijednostima Tg ona otkrije u iduće 3 – 5 godina.^{49,50}

U tumorima pluća osim CEA ispitivani su još i CYFRA 21-1 (fragment citokreatin 19) čije su povišene vrijednosti nađene kod oboljelih od tumora nemalih stanica (tumori pločastih stanica i adenokarcinomi), te NSE (enolaza specifična za neuron) kod mikrocelularnih tumora. Senzitivnost im nije velika, tako kod CYFRA 21-1 iznosi 65% za sve tumore nemalih stanica, 70,3% za tumore pločastih stanica, dok je za adenokarcinome još i manja (oko 45,5%). Iako se razine navedenih tumorskih biljega znatno povisuju u uznapredovalim stadijima tumora pluća, većina trenutačno aktualnih smjernica za dijagnostiku, liječenje i praćenje oboljelih od tumora pluća ne podupire njihovo određivanje u rutinskom kliničkom radu.^{51,52}

Nekoliko je tumorskih biljega iz urina ispitivano u karcinomu mokraćnog mjehura, ali do sada nijedan ne može zamijeniti rutinsku cistoskopiju i citologiju u postupcima s oboljelima od ove vrste tumora.⁵³

Premda su karcinoembrionalni antigen i CA 19-9 pretpostavljeni biljezi za karcinom želuca i karcinom pločastih stanica cerviksa, nijedan od njih još se ne preporučuje u rutinskom kliničkom radu.⁵⁴

Zaključak

Prema trenutačno dostupnim spoznajama, najveća korist od određivanja tumorskih biljega jest u postoperativnom praćenju radikalno operiranih bolesnika i praćenju učinka terapije kod bolesnika s uznapredovalom bolesti. Unatoč relativno dobro ustaljenoj primjeni tumorskih biljega u gore navedene svrhe, potrebno je naglasiti nekoliko činjenica.

Nijedan od trenutačno dostupnih tumorskih biljega nije povišen u serumu svih bolesnika s određenom malignom bolesti, pa čak ni u situaciji kada se radi o uznapredovalom stadiju.

Jednokratno povišenje ili sniženje vrijednosti tumorskog biljega ne bi smjelo uzrokovati automatsku promjenu terapijskog pristupa, već bi prvo trebalo ponoviti testiranje.

Prolazan porast vrijednosti tumorskog biljega može se zamijetiti i nakon početka onkološkog liječenja. Obično se pojavljuje kao prolazna vršna vrijednost (*peak*), a rezultat je bilo apoptotičke, bilo nekrotičke smrti tumorskih stanica posredovane specifičnim liječenjem, a nije posljedica progresije bolesti.

Benigne bolesti također mogu dovesti do porasta vrijednosti tumorskih biljega, a taj porast može biti prolazan ili trajan, ovisno o specifičnom poremećaju. Porast primijećen kod benignih bolesti rijetko je kada toliko velik kao što je to u uznapredovaloj malignoj bolesti.

Učinak serijskog mjerenja razine tumorskih biljega na ishod bolesnika u brojnim malignim bolestima još je nerazjašnjen. Međutim, postoje neki tumori u kojima je uloga tumorskih biljega nezamjenjiva, kao što je to kod germinativnih tumora i karcinoma prostate. Isto tako, određivanje CEA u praćenju bolesnika nakon kurativne resekcije kolorektalnog karcinoma ima statistički značajan učinak na preživljenje. Ipak, za mnoge tumorske biljege nema dovoljno čvrstih dokaza da njihovo određivanje donosi kliničku korist. To se osobito odnosi na CA 19-9 u karcinomu gušterače, zatim NSE, kromogranin i kalcitonin u neuroendokrinim tumorima te na specifične citokeratine u nekoliko različitih tipova karcinoma.

Najvažniji preduvjet za racionalnu primjenu tumorskih biljega u dijagnostici i praćenju tijeka malignih tumora jest stjecanje potrebnih teoretskih znanja, ali isto tako i pažljivo promišljanje financijskih i psiholoških učinaka njihova nekritičkog određivanja. Osim generiranja velikih i često nepotrebnih troškova neopravdano i prečesto određivanje tumorskih biljega znatno smanjuju kvalitetu života onkoloških bolesnika i njihovih obitelji. Osobito se to odnosi na nepotrebno određivanje u sklopu »defenzivne« medicine i propisivanje svih dostupnih tumorskih biljega u sklopu sistematskih pregleda. Stoga je ovaj pregledni članak malen doprinos racionalizaciji primjene tumorskih biljega u svakodnevnoj praksi.

LITERATURA

1. *Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW i sur.* National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008;54:e1–10.
2. *Schmoll HJ, Van't Veer L, Vermorken J, Schrijvers D.* Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. Informa Healthcare N Y 2009, str. 13–20.
3. *Trape J, Fieella X, Alsina-Donadeu M, Juan-Pereira L, Bosch-Ferrer A, Rigo-Bonin R.* Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(10):1605–20.
4. *Mizejewski GJ, Bellisario R, Beblowski DW, Carter TP.* Commercial radioimmunoassay kit for measurement of alpha-fetoprotein adapted for use with dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 1982; 28:1207–10.
5. *Bellini C, Bonacci W, Paridu E, Serra G.* Serum alpha-fetoprotein in newborns. *Clin Chem* 1998;44:2548–50.
6. *Petri M, Ho AC, Patel J, Demers D, Joseph JM, Goldman D.* Elevation of maternal alpha-fetoprotein in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:1365–8.
7. *Moncayo R, Moncayo HE.* A new endocrinological and immunological syndrome in SLE: elevation of human chorionic gonadotropin and of antibodies directed against ovary and endometrial antigens. *Lupus* 1995;4:39–45.
8. *Scagnolari C, Bellomi F, Trombetti S i sur.* Expression of biomarkers of interferon type I in patients suffering from chronic diseases. *Clin Exp Immunol* 2007;147:270–6.
9. *Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L i sur.* Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:57–61.
10. *Klapdor U, Klapdor R, Helferich G i sur.* CA 19-9 and CA 125 in the course of acute and chronic non-malignant disease of the gastrointesti-

- nal tract. U: Greten H, Klapdor R, ur. New tumour associated antigens. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1985, str. 60–8.
11. Wong RC, Klingberg S, Wilson R. CA 15-3 and cancer associated serum antigen assays are alternatives to the KL-6 assay for measuring serum MUC-1 levels in patients with interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2002;29:2021–2.
 12. Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor AO. Cancer of the prostate. U: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ur. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str. 1220–79.
 13. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Prostate Cancer Early Detection. Version 1. 2014. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 14. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J i sur. Prostate Cancer. European Association of Urology 2014.
 15. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Prostate Cancer. Version 1.2015. Datum posljednjeg pristupa: 28. 4. 2015.
 16. Nicolini A, Anselmi L, Michelassi C, Carpi A. Prolonged survival by 'early' salvage treatment of breast cancer patients: a retrospective 6-year study. *Br J Cancer* 1997;76:1106–11.
 17. Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S. Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;35:80–3.
 18. Harris L, Fritsche H, Mennel R i sur. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287–312.
 19. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Breast Cancer. Version 2.2015. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 20. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U-H i sur. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11–79.
 21. Hayes DF, Kiang DT, Korzum AH, Tondini C, Wood WC, Kufe DW. CA 15-3 and CEA spikes during chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;7:38.
 22. Munkarah A, Chatterjee M, Tainsky MA. Update on ovarian cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:22–6.
 23. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2014. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 24. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Ovarian cancer. Version 1.2015. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 25. Society of Gynecologic Oncology. Dostupno na: <https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/use-of-ca125-for-monitoring-ovarian-cancer/> Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 26. Rustin G, van der Burg ME, Griffin CL i sur. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.
 27. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR. The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:131–6.
 28. Bosl GJ, Feldman DR, Bajorin DF i sur. Cancer of the testis. U: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, ur. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str. 1280–1301.
 29. Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur. Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology 2015.
 30. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Testicular Cancer. Version 1.2015. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 31. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66–73.
 32. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624–30.
 33. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23:338–51.
 34. Locker GY, Hamilton S, Harris J i sur. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313–27.
 35. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C i sur. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718–27.
 36. Watine J, Miedouge M, Friedberg B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1791–9.
 37. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR i sur. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512–9.
 38. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Colon cancer. Version 2.2015. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Datum posljednjeg pristupa: 28. 3. 2015.
 39. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476–87.
 40. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2(4):398–403.
 41. Morris-Stiff G, Taylor MA. CA 19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good? *J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):88–9.
 42. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:105–19.
 43. Hartwig W, Strobel O, Hinz U i sur. CA 19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2188–96.
 44. Kondo N, Murakami Y, Uemura K i sur. Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2321–9.
 45. Wong D, Ko AH, Hwang J, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA. Serum CA 19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* 2008;37(3):269–74.
 46. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M i sur. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. *Front Oncol* 2013;14:3:155.
 47. Hess V, Glimelius B, Grave P i sur. CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2008 9(2):132–8.
 48. Jelic S. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:iv41–5.
 49. NCCN [National Comprehensive Cancer Network] *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Thyroid Carcinoma. Version 2.2015. Datum posljednjeg pristupa: 13. 1. 2016.
 50. Gibelli B, Tredici P, De Cicco C i sur. Preoperative determination of serum thyroglobulin to identify patients with differentiated thyroid cancer who may present recurrence without increased thyroglobulin. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25(2):94–9.
 51. Burghuber OC, Worofka B, Scherthaner G i sur. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer*. 1990;65(6):1386–90.
 52. Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A i sur. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. *Chest* 1995;108(1):163–9.
 53. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR i sur. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. *Clin Chem* 2010;56:e1–48.
 54. Jackson C, Cunningham D, Oliveira J, On behalf of the EGWG. Gastric cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:iv34–6.