

**TUMORSKI BILJEZI U KLINIČKOJ PRAKSI**  
**Priredila: prof.dr.sc. Dubravka Čvorišćec, spec.med.biokem.**

**Uvod**

Mnoge su međunarodne, regionalne i nacionalne stručne skupine i organizacije objavile kliničke i laboratorijske smjernice temeljene na dokazima za dijagnostiku malignih bolesti, kao npr. Europska grupa za tumorske biljege (EGTM), Europsko društvo za medicinsku onkologiju (ESMO), Američko društvo za kliničku onkologiju (ASCO) i druge. Među njima su i praktične smjernice s preporukama za upotrebu tumorskih biljega u kliničkoj praksi Nacionalne akademije kliničke biokemije (NACB) Američkog društva za kliničku kemiju, koje su nastale razvojem već ranije objavljenih smjernica NACB i EGTM. Brojna su klinička istraživanja pokazala da je primjena smjernica temeljenih na dokazima u dijagnostici i terapiji malignih bolesti od osobite važnosti s obzirom da postoji pogrešna predodžba o dijagnostičkoj vrijednosti tumorskih biljega u ranom otkrivanju i dijagnostici tih bolesti. Većina tumorskih biljega ima nisku specifičnost i za organ i za malignitet. Nalaze se u povišenim koncentracijama u krvi pacijenata s različitim malignim tumorima iste vrste tkiva, ali i u krvi pacijenata s benignim bolestima i zdravih osoba. Samo se nekoliko tumorskih biljega može primijeniti za probiranje rizičnih skupina ili za primarnu dijagnozu, dok je najveća vrijednost većine od njih u praćenju uspješnosti terapije i ranom otkrivanju recidiva primarne bolesti ili metastaza.

NACB je 2009. godine objavila smjernice koje sadržavaju predanalitičke (izbor tumorskog biljega, vrsta uzorka, vrijeme uzorkovanja, rukovanje uzorkom), analitičke (standardizacija analize, unutarnja i vanjska kontrola kvalitete, interferencije) i poslijeanalitičke (referentni intervali, interpretacija i izvještavanje o rezultatima tumorskih biljega) zahtjeve kvalitete koji se odnose na upotrebu svih tumorskih biljega, preporuke za upotrebu novih tehnologija (mikročipovi i masena spektrometrija) u dijagnostici malignih bolesti<sup>1</sup>, te smjernice s preporukama za optimalnu upotrebu tumorskih biljega u probiranju i ranom otkrivanju, dijagnostici, procjeni prognoze, otkrivanju recidiva i praćenju nakon terapije testikularnog karcinoma, karcinoma prostate, kolorektalnog karcinoma, karcinoma dojke i karcinoma jajnika<sup>2</sup>. Godine 2010. objavljene su i smjernice koje sadržavaju preporuke za upotrebu tumorskih biljega u karcinomu jetre, mokraćnog mjehura, vrata maternice i želuca<sup>3</sup>.

Svim preporukama za upotrebu tumorskih biljega pripisana je razina dokaza (LOE, engl. *Level of evidence*) za njihovu kliničku primjenu prema TMUG sustavu (engl. *Tumor Marker Utility Grading system*) kao i snaga preporuke (SOR, engl. *strenght of recommendation*).

Razine dokaza i snaga preporuka korišteni za stupnjevanje NACB smjernica za tumorske biljege:

Razina dokaza (LOE)	Kriteriji
I	Dokaz iz prospektivnog kontroliranog istraživanja posebno oblikovanog za ispitivanje tumorskog biljega ili dokaz iz meta-analize, <i>pooled</i> analiza ili pregleda istraživanja razine II ili III
II	Dokaz iz prospektivnog istraživanja hipoteze o terapiji i koje nije posebno oblikovano za ispitivanje korisnosti tumorskog biljega
III	Dokaz iz velikih prospektivnih istraživanja
IV	Dokaz iz malih retrospektivnih istraživanja
V	Dokaz iz malih pokusnih istraživanja
Mišljene stručnjaka Snaga preporuke (SOR)	
A - Jaka	Nije vjerojatno da će sljedeće ispitivanje promijeniti povjerenje u procjenu učinka
B - Umjerena	Vjerojatno će sljedeće ispitivanje imati važan utjecaj na povjerenje u procjenu učinka i vjerojatno će promijeniti procjenu
C - Mala	Velika vjerojatnost da će sljedeće ispitivanje imati veliki utjecaj na povjerenje u procjenu učinka i vjerojatno će promijeniti procjenu
D - Vrlo mala	Bilo koja procjena učinka je vrlo nepouzdana

Nažalost, većina istraživanja tumorskih biljega su praktična ispitivanja u kojima su korišteni dostupni uzorci. Takva istraživanja (LOE III) su korisna za donošenje hipoteze, ali se ne mogu prihvatiti kao činjenica.

## Zahtjevi kvalitete za upotrebu tumorskih biljega

Zahtjevi kvalitete koji su relevantni za određivanje svih tumorskih biljega odnose se na:

- Predanalitičke zahtjeve (izbor tumorskog biljega, vrsta uzorka, vrijeme uzorkovanja, rukovanje uzorkom)
- Analitičke zahtjeve (standardizacija analize, unutarnja kontrola kvalitete i vanjska procjena kvalitete, interferencije)
- Poslijeanalitičke zahtjeve (referentni intervali, interpretacija i izvještavanje o rezultatima tumorskih biljega).

### Predanalitički zahtjevi kvalitete

#### Vrsta uzorka

##### Preporuke:

Odgovornost je laboratorija da pruži savjet o prikladnoj vrsti epruvete za svaku pretragu i time osigura da se uvijek slijede upute proizvođača reagensa.

##### Napomene:

Serum ili plazma su obično, ali ne uvijek, jednako prikladni. Epruvete s gelom mogu biti neprikladne za neke analize.

Korištenje primarnih epruveta za analizu smanjuje pogreške u identifikaciji kad se pripremaju alikvoti seruma.

Antikoagulansi kao što je EDTA mogu interferirati u nekim analizama.

#### Stabilnost uzorka

##### Preporuke:

Tumorski biljezi su općenito stabilni, ali serum ili plazmu treba odvojiti od ugruška i čuvati na +4 °C (kratkotrajno), -30 °C (dugotrajno) ili -70 °C (dugotrajnije). Stabilnost pri zamrzavanju i odmrzavanju ovisi o tumorskom biljegu i vjerojatno samom uzorku.

Obradu toplinom treba izbjegavati, posebno za HCG i PSA.

##### Napomene:

Stabilnost ukupnog i slobodnog PSA pod različitim uvjetima čuvanja je posebno kritična ako se isti koriste za probiranje. Na određivanje AFP, CEA i CA 125 više utječe dugotrajno čuvanje nego često zamrzavanje i odmrzavanje, dok je CA 19-9 relativno nestabilan u oba slučaja.

HCG može disocirati na povišenoj temperaturi stvarajući slobodne alfa- i beta-podjedinice.

#### Izbor pretrage

##### Preporuke:

Zahtjev za određivanjem tumorskih biljega treba biti u skladu s lokalnim dogovorenim protokolima koji se temelje na utvrđenim nacionalnim i međunarodnim smjernicama.

Premda u određenim situacijama tumorski biljezi mogu pomoći u postavljanju dijagnoze, spekulativno određivanje panela tumorskih biljega treba izbjegavati. Mogući izuzetak su pacijenti s poznatom malignošću nepoznatog podrijetla.

### Napomene:

Sadašnje NACB preporuke za upotrebu tumorskih biljega u rutinskoj kliničkoj praksi su sažete u ovom priručniku.

PSA ne treba nikad određivati rutinski u žena.

CA 125 ne treba nikad određivati rutinski u muškaraca.

CA 15-3 treba samo određivati rutinski u muškaraca s utvrđenom dijagnozom karcinoma dojke.

### **Raspored uzorkovanja**

#### Preporuke:

Sljedeće bazalne vrijednosti su od posebne važnosti: Predoperacijska koncentracija i *nadir* koncentracija. Koncentracija prije praćenja bolesti.

#### Napomene:

Poznavanje bazalne vrijednosti prije tretmana pomaže u interpretaciji sljedećih rezultata.

### **Vrijeme uzorkovanja**

#### Preporuke:

Ne postoji dokaz o dnevnoj varijaciji za većinu tumorskih biljega, te se uzorci mogu uzeti u bilo koje vrijeme dana.

Krv za PSA treba uzeti prije bilo koje kliničke manipulacije prostatom. Sva određivanja poduzeta suviše rano treba ponoviti.

Krv za CA 125 ne treba uzeti tijekom menstruacije, koja može povećati serumsku koncentraciju 2-3 puta. Potvrdni uzorak treba tražiti izbjegavajući uzorkovanje tijekom menstruacije.

#### Napomene:

Biopsija prostate, transuretralna resekcija prostate ili traumatska kateterizacija mogu značajno povećati serumski PSA i/ili slobodni PSA.

### **Klinička stanja**

#### Preporuke:

Općenito jetrene i bubrežne bolesti te upala i infekcija mogu prouzročiti povećane koncentracije tumorskog biljega.

Neke benigne bolesti kao npr. ciste jajnika, oboljenja štitnjače, bubrežni kamenci i sarkoidoza, također često uzrokuju povećane koncentracije tumorskog biljega.

Zatajenje bubrega najvjerojatnije uzrokuje povećane rezultate za CEA i citokeratine te za HCG u nekim analizama, ovisno o molekularnim oblicima HCG koji se određuju. Pacijentima u toj kategoriji to treba upisati u klinički izvještaj.

CA 125 može biti umjereno povećan u endometriozu i prva dva trimestra trudnoće, te značajno povećan u pacijenata s benignim ascitesom. Vrijednosti > 1000 kIU/L su nađene u pacijenata s hipotireozom i ascitesom. Pažljiva interpretacija rezultata u pacijenata s ovim stanjima je važna i njihove implikacije treba upisati u klinički izvještaj.

CA 125 može biti značajno povećan u pacijenata s benignim tumorima jajnika ili drugom benignom patologijom zdjelice. Vrijednosti od 42 do 7000 kIU/L su nađene u Meigsovom sindromu (ascites, pleuralni izljev i benigni tumor jajnika). CA 125 od 9739 kIU/L je nađen u pacijentice s dijagnozom benignog *clear-cell* adenofibroma jajnika.

CA 125 može biti značajno povećan u pacijenata sa zatajenjem srca. Nađeno je da vrijednosti značajno koreliraju s jačinom sistoličke disfunkcije lijeve klijetke.

CA 125 može biti povećan u pacijenata s cirozom jetre i kroničnim aktivnim hepatitisom.

CA 125 može biti povećan u tuberkulozi i tuberkuloznom peritonitisu, koji nije zbog bubrežne insuficijencije.

Značajno povećane vrijednosti CA 125 mogu biti povezane s povratnim ishemičnim moždanim udarima u pacijenata s metastatskim karcinomom.

Hipereozinofilija može biti povezana s povećanim vrijednostima CEA.

CA 15-3 može biti povećan u nekim patologijama koje nisu povezane s dojkom - i malignim (npr. jajnik, pluća, mijelom) i nemalignim (npr. dermatološka stanja, kolitis, benigni hepatitis).

Infekcije urinarnog trakta i prostatitis mogu značajno povećati PSA, i potvrdne uzorke treba uzeti nakon uspješnog antibiotskog tretmana.

CA 19-9 može biti povećan u benignim ginekološkim bolestima, uključujući endometriozu i lejomiom (benigna neoplazma glatkog mišića).

CA 19-9 je često povećan u pacijenata s kroničnim virusnim hepatitisom i kroničnim hepatitisom.

Kolestaza može značajno povećati koncentracije CA 19-9. Pacijentima u toj kategoriji to treba upisati u klinički izvještaj.

#### Napomene:

Svijest o ovim upozorenjima je važna za pravilnu interpretaciju.

Povećane serumske i mokraćne vrijednosti HCG u zdravih žena treba sistematično ispitati kako bi se isključili podređeni maligni procesi i spriječila neprikladna operacija i liječenje. Potrebo je dugotrajno praćenje jer se tumori mogu pojaviti nakon mnogo mjeseci i godina.

Važno je zapamtiti da neoplazma zdjelice u žena s hidrotoraksom, ascitesom i povećanim vrijednostima CA 125 može biti benigna i da se to stanje može brzo riješiti operacijom.

Serumski PSA se obično smanjuje relativno brzo, ali treba više od mjeseca (do 9 mjeseci u jednom ispitivanju) da se rezultati vrate unutar referentnog intervala.

### **Lijekovi/drugi tretman/način života**

#### Preporuke:

Inhibitori 5alfa-reduktaze (npr. Finasterid) uzrokuju prosječno smanjenje koncentracije PSA za 50%. Pacijentima u toj kategoriji to treba upisati u klinički izvještaj.

Prolazno povećanje koncentracija tumorskog biljega može se pojaviti tijekom kemoterapije.

Kanabis može prolazno povećati HCG.

Pušenje može lagano povećati stvarne vrijednosti CEA u nekim imunoanalizama.

Alternativni komplementarni tretmani mogu utjecati na rast tumora i promijeniti vrijednosti tumorskog biljega. Te tretmane treba upisati u klinički izvještaj.

#### Napomene:

Svijest o tim upozorenjima je važna za pravilnu interpretaciju.

### **Kontaminacija uzorka**

#### Preporuke:

Kontaminacija slinom može značajno povećati stvarne koncentracije CEA i CA 19-9. Ako se sumnja na kontaminaciju, treba tražiti ponovno uzorkovanje. Ovaj problem nije vjerojatan, ako je postupak određivanja potpuno automatiziran.

#### Napomene:

Svijest o tim upozorenjima je važna za pravilnu interpretaciju.

## **Analitički zahtjevi kvalitete**

### ***Validacija analize***

#### **Dobro karakterizirane metode**

##### Preporuke:

Prije uvođenja u rutinsku kliničku praksu, i imunokemijske i imunohistokemijske metode moraju biti validirane pomoću definiranih i dobro karakteriziranih protokola koji udovoljavaju regulatornim smjernicama [npr. odobrenje Food and Drug Administration (FDA) u SAD, CE oznaka u Europi (Communautés Européennes) koja se dodjeljuje dijagnostičkim medicinskim sredstvima koja su usklađena s obveznim zahtjevima Directive on in vitro Diagnostic Medical Devices – IVD 98/79/EC].

##### Napomene:

Kritično je važno da su metode ispravno validirane prije uvođenja u praksu kako bi se izbjegli pogrešni nalazi i u rutinskoj kliničkoj praksi i u znanstvenoj literaturi.

### ***Unutarnja kontrola kvalitete***

#### **Procjena reproducibilnosti**

##### Preporuke:

Varijabilnost unutar analize < 5%; varijabilnost između analiza < 10%.

##### Napomene:

Manualne i/ili istraživačke analize mogu biti manje precizne, ali podaci iz vanjske procjene kvalitete ukazuju da ti ciljevi trebaju biti lako ostvarivi za većinu tumorskih biljega.

#### **Utvrđeni objektivni kriteriji za prihvaćanje analize**

##### Preporuke:

Granice za prihvaćanje analize treba prije definirati, najbolje na temelju logičnih kriterija kao što su oni od Westgarda.

##### Napomene:

Podatke unutarnje kontrole kvalitete treba zapisati, pregledati i djelovati (ako je potrebno) prije izdavanja rezultata serije određivanja.

#### **Prikladan broj uzoraka za unutarnju kontrolu kvalitete**

##### Preporuke:

Broj uzoraka za unutarnju kontrolu kvalitete uključenih po seriji treba omogućiti identifikaciju neprihvatljive serije s datom vjerojatnošću prihvatljivom za kliničku primjenu.

#### **Uzorci vrlo slični autentičnim serumima pacijenata**

##### Preporuke:

Prednost imaju uzorci koji nisu od proizvođača metode. Najmanje jednu autentičnu kontrolu sa serumskim matriksom iz neovisnog izvora treba uključiti osim materijala za kontrolu kvalitete proizvođača metode.

##### Napomene:

Kontrole iz pakovanja mogu dati suviše optimističnu preciznost izvođenja, posebno ako su pripremljene dodatkom standarda umjetnom matriksu.

## **Uzorci za unutarnju kontrolu kvalitete s koncentracijama prikladnim kliničkoj primjeni**

### Preporuke:

Negativnu i nisku pozitivnu kontrolu treba uključiti za sve tumorske biljege. Širok raspon koncentracija treba također biti obuhvaćen i uzorci za unutarnju kontrolu kvalitete trebaju idealno uključiti visoku kontrolu kako bi se procijenila točnost dilucije.

### Napomene:

Gdje se primjenjuju točke kliničke odluke ( npr. PSA, 0,1 i 3 ili 4 µg/L; AFP, 5-8 kIU/L; HCG, 5 IU/L), uzorke unutarnje kontrole kvalitete tih koncentracija treba uključiti.

## ***Vanjska procjena kvalitete***

## **Uzorci za vanjsku procjenu kvalitete prikladne koncentracije tumorskog biljega**

### Preporuke:

Koncentracije trebaju procijeniti izvođenje u radnom rasponu.

### Napomene:

Poželjna je distribucija prigodnih uzoraka s visokom koncentracijom kako bi se provjerila linearnost pri diluciji kao i uzoraka koji sadrže serum bez tumorskog biljega kako bi se provjerila sigurnost "bazalne vrijednosti" za određene tumorske biljege (npr. AFP, HCG).

## **Uzorci za vanjsku procjenu kvalitete vrlo slični autentičnim serumima pacijenata**

### Preporuke:

Uzorci za vanjsku procjenu kvalitete trebaju idealno biti pripremljeni iz autentičnih seruma pacijenata, koji za tumorske biljege mogu zahtijevati diluciju visoke koncentracije seruma pacijenta u normalni serumski bazalni *pool*.

### Napomene:

Uzorci za vanjsku procjenu kvalitete koji su pripremljeni dodatkom purificiranog tumorskog biljega u serumski bazalni *pool* daju suviše optimističnu preciznost izvođenja između metoda (npr. za CEA, srednji CV od 14% nasuprot 20% za *pool* koji sadrži serum pacijenta).

## **Uzorci za vanjsku procjenu kvalitete koji su stabilni tijekom prijevoza**

### Preporuke:

Dokaz o stabilnosti uzoraka za vanjsku procjenu kvalitete tijekom prijevoza treba biti dostupan.

### Napomene:

Stabilnost u vrućoj klimi je naročito relevantna za HCG i slobodni PSA, ali pouzdani podaci trebaju biti dostupni za sve tumorske biljege.

## **Istinite i stabilne ciljne vrijednosti**

### Preporuke:

Validnost ciljnih vrijednosti (obično srednje vrijednosti dobivene konsenzusom) treba biti pokazana procjenom njihove istinitosti, stabilnosti i linearnosti pri diluciji.

### Napomene:

Istinitost treba biti procijenjena ispitivanjima iskorištenja s relevantnim Internacionalnim standardom, stabilnost opetovanom distribucijom istog *poola* i linearnost dodavanjem različitih dilucija istog seruma u isti serumski bazalni *pool*. Dostavljanje uzoraka za vanjsku procjenu kvalitete koji sadrže Internacionalni standard može također za neke tumorske biljege razjasniti stupanj u kojem različite metode raspoznaju različite izoforme (npr. HCG, PSA).

## **Procjena interferencija analize**

### Preporuke:

Prigodni uzorci trebaju idealno biti dostavljeni kako bi se provjerila interferencija (npr. heterofilnih i drugih antitijela, "prozonski" efekt).

### Napomene:

Volumen potrebnog seruma može spriječiti poduzimanje toga za sve sudionike, ali distribucijom takvih uzoraka ograničenom broju korisnika različitih metoda, mogu se dobiti korisne informacije o robusnosti metode i rezultati kasnije dostaviti svim sudionicima.

## **Interpretacija i pregled**

### Preporuke:

Poželjni su prigodni pregledi kako bi se usporedila praksa u različitim laboratorijima.

### Napomene:

Sheme vanjske procjene kvalitete mogu dati snažan doprinos nacionalnim auditima ističući razlike u referentnim intervalima, praksi izvještavanja i interpretaciji kliničkih rezultata, posebno kad je svrha sheme prije edukacijska nego regulatorna.

## **Pružanje relevantnih edukacijskih novosti svim sudionicima**

### Preporuke:

Poželjno je dostavljanje redovitih novosti sudionicima o promjenama koje su važne za upotrebu tumorskih biljega i one mogu biti dane u komentarima koji prate izvještaje.

### Napomene:

Pregledi recentne literature mogu osigurati koristan mjesečni dodatak izvještajima vanjske procjene kvalitete.

## **Zahtjevi kvalitete za smanjenjem rizika od pogrešaka koje se odnose na metodu u rezultatima tumorskih biljega**

## **Križna reaktivnost usko povezanih molekula**

### Preporuke:

Proizvođači trebaju pružiti jasnu informaciju o specifičnosti antitijela koja koriste u svojim metodama i podatke o križnoj reaktivnosti.

Korisnici trebaju biti svjesni karakteristika metoda koje upotrebljavaju.

### Napomene:

Često korisno (npr. kad se određuju PSA ili HCG), ali razlike u prepoznavanju izoformi koje križno reagiraju vjerojatno doprinose brojčanim razlikama u rezultatima.

## **“Prozonski efekt“**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju imati definirane protokole za identifikaciju uzoraka s izrazito visokim koncentracijama.

### Napomene:

Raspon koncentracija tumorskih biljega prelazi nekoliko redova veličina i može prelaziti kapacitet analize. Za stanja koja su potencijalno fatalna, ali izlječiva (npr. hepatoblastom dječje dobi i gestacijska trofoblastična neoplazija), propust da se prepozna izuzetno visoka koncentracija tumorskog biljega (AFP, HCG) predstavlja kritičnu kliničku pogrešku.



## **Prijenos uzoraka**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju povremeno provjeriti osjetljivost svojih metoda što se tiče prijenosa iz prethodnog uzoraka s visokom koncentracijom.

### Napomene:

Potencijalni problem kad god se analiziraju uzorci s vrlo visokom koncentracijom.

## **Interferencija heterofilnih ili humanih anti-mišjih antitijela**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju biti svjesni moguće interferencije heterofilnih ili HAMA, posebno kad rezultati nisu u skladu s kliničkom slikom. Gdje se sumnja na interferenciju, to treba ispitati (npr. ponovnom analizom uzorka)

1. Nakon tretmana s komercijalno dostupnim epruvetama s blokirajućim antitijelima
2. Nakon dodatka dodatnog imobiliziranog normalnog, ne-imunog seruma, Proteina A ili Proteina G
3. Nakon precipitacije imunoglobulina s PEG-om
4. Različitom metodom, najbolje upotrebom različite metodologije (npr. RIA)
5. S nekoliko dilucija kako bi se procijenila linearnost pri diluciji

### Napomene:

Lažno visoki ili niski rezultati mogu se dobiti u uzorcima pacijenata koji sadrže anti-IgG antitijela koja su sposobna reagirati s antitijelima korištenim u analizi. Takva antitijela mogu biti posebno visokog titra u pacijenata koji su prošli tretman s mišjim monoklonskim antitijelima zbog slikovne pretrage ili terapije. Ozbiljne kliničke pogreške kao rezultat propusta da se prepozna takva interferencija najčešće su izvještene za HCG i CA 125. Visok stupanj sumnje je obično potreban za identifikaciju, što je olakšano dobrom komunikacijom između kliničkog i laboratorijskog osoblja.

## Poslijeanalitički zahtjevi kvalitete

### Stvarni zahtjevi

#### Klinička informacija od liječnika

##### Preporuke:

Kratka klinička informacija koja ukazuje na sumnju ili dijagnosticiranu malignost ili stupanj tretmana (npr. prije operacije, poslije operacije, prije kemoterapije) treba pratiti uzorak.

##### Napomene:

Takva informacija je bitna ako se radi laboratorijska interpretacija i može pomoći u identifikaciji povremenih laboratorijskih pogrešaka (npr. zamjena uzoraka na analizatoru).

#### Dostupnost prikladnih referentnih intervala

##### Preporuke:

Referentni intervali trebaju biti prikladno dobiveni korištenjem prikladne zdrave populacije.

##### Napomene:

Referentni intervali su obično najvažniji za pacijente s karcinomom prije tretmana, nakon čega pacijentova vlastita "bazalna vrijednost" pruža najvažniju referentnu točku za interpretaciju rezultata tumorskog biljega. Ako je ona dobro utvrđena, povećanje čak unutar referentnog intervala može biti značajno. Čak ako je tumorski biljeg ispod normalne ili uobičajene granične vrijednosti, svako stalno povećanje mora se tretirati kao mogući recidiv, pod uvjetom da je metoda određivanja ista. Izvještavanje o kritičnom povećanju koncentracije tumorskog biljega te uzimanje u razmatranje analitičke izvedbe određivanja i individualnog referentnog intervala, doprinose ranijoj dijagnostici recidiva.

#### Poznavanje značajne promjene

##### Preporuke:

Postotak povećanja ili smanjenja koji predstavlja značajnu promjenu treba biti definiran i treba uzeti u obzir i analitičku i biološku varijaciju. Laboratoriji trebaju biti u mogućnosti dati savjet o tom pitanju.

##### Napomene:

Postotak povećanja ili smanjenja koji predstavlja značajnu promjenu varira između tumorskih biljega, uglavnom zbog razlika u veličini njihove biološke varijacije. Potvrđeno povećanje ili smanjenje od  $\pm 25\%$  se obično smatra da je klinički značajno, ali potreban je daljnji rad u tom području, čija je važnost nedavno pokazana za PSA.

#### Definirani protokol kad se mijenja metoda

##### Preporuke:

Laboratoriji trebaju imati definirani protokol kad mijenjaju metodu za tumorski biljeg. Potrebna je komunikacija s glavnim korisnicima prije nego što se mijenja metoda. Idealno je da laboratoriji izbjegavaju promjenu metode određivanja tumorskog biljega, osim ako je nužno.

##### Napomene:

To može zahtijevati analizu prethodnog uzorka s novom metodom ili traženje sljedećeg uzorka kako bi se utvrdila "bazalna vrijednost" i/ili potvrdio trend u vrijednosti tumorskog biljega. Ako su rezultati značajno različiti, mogu se koristiti paralelno stara i nova metoda kroz definirani period, pristup koji je također od pomoći kliničarima da se upoznaju s novim vrijednostima.

## **Poznavanje poluživota tumorskih biljega**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju biti u mogućnosti pružiti izračunate poluživote tumorskih biljega za koje je to značajno (npr. AFP, HCG, PSA, CA 125).

### Napomene:

Poluživoti su definirani kao vrijeme 50%-tnog smanjenja koncentracije cirkulirajućeg tumorskog biljega nakon potpunog uklanjanja tumorskog tkiva.

(AFP 4 dana, CA 125 5-10 dana, CA 19-9 4-8 dana, CA 15-3 5-7 dana, CEA 7 dana, HCG 0,5-1,5 dana, LD 10-54 sati, tPSA 4-7 dana, fPSA 2 sata - 7 dana, SCC 1 dan)

## **Objektivna ocjena/audit korisnost tumorskog biljega**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju biti uključeni u ocjenu/audit kliničke korisnost rezultata koje pružaju. Objavljene ocjene/auditi ukazuju na znatne varijacije u praksi. Propušteni rezultati mogu se pojaviti mnogo češće nego što se to općenito smatra, što ukazuje na potrebu poboljšanja sustava za upravljanje kliničkim podacima, kao što je predloženo za PSA.

### Napomene:

To ostaje prioritet i razmatra se od brojnih profesionalnih organizacija.

## **Zahtjevi izvještavanja**

## **Izvještavanje o rezultatima tumorskih biljega**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju pružiti potpuno kumulativne rezultate tumorskog biljega. Grafički prikazi mogu također biti korisni.

### Napomene:

Korisni nalazi olakšavaju interpretaciju i komunikaciju između laboratorija i klinike. Nalazi trebaju inkorporirati svaku dostupnu kratku kliničku informaciju, posebno datum operacije itd.

## **Upotrebljavana metoda za tumorski biljeg**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju navesti upotrebljavanu metodu na obrascu nalaza i istaknuti je li vjerojatno da promjena metode ima utjecaj na interpretaciju trenda rezultata tumorskog biljega.

## **Preporuke o prikladnoj učestalosti određivanja tumorskog biljega**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju biti spremni da daju savjet o učestalosti praćenja i potrebi za potvrdnim uzorcima.

### Napomene:

Povećanje u koncentraciji tumorskog biljega treba uvijek biti potvrđeno opetovanim određivanjem u definiranom intervalu.

## **Komunikacija između laboratorijskog i kliničkog osoblja**

### Preporuke:

Laboratoriji trebaju uvijek pozdraviti i poticati dobru komunikaciju s kliničkim korisnicima usluga.

### Napomene:

Dobra komunikacija olakšava prikladno korištenje tih (i ostalih) pretraga. Telefonsko obavještanje o rezultatima relevantnom kliničaru može u nekim slučajevima biti poželjno.

## Testikularni karcinom

### **(1) Dijagnostika testikularnog karcinoma**

- Kad postoji sumnja na testikularni karcinom, prije tretmana je obavezno određivanje HCG, AFP i LD (LOE: II, SOR: B).

### **(2) Kliničko stupnjevanje testikularnog karcinoma**

- Određivanje HCG, AFP i LD je obavezno za stupnjevanje i stratifikaciju rizika prema IGCCC (LOE: I, SOR: A).

### **(3) Praćenje odgovora na tretman pacijenata s testikularnim karcinomom**

- Ako su AFP, HCG i/ili LD povećani prije terapije, treba ih pratiti tjedno dok njihove vrijednosti ne budu unutar referentnog intervala. Kad je moguće, treba odrediti poluživot tumorskog biljega. Vrijednosti tumorskog biljega koje prelaze gornju granicu referentnog intervala nakon terapije ukazuju na ostatnu bolest, koju treba potvrditi ili isključiti drugim pretragama (LOE: II, SOR: A).

### **(4) Praćenje pacijenata s testikularnim karcinomom**

- Serijsko praćenje s AFP, HCG i LD preporučuje se i kad vrijednosti nisu povećane prije terapije, budući da se ekspresija tumorskog biljega može promijeniti tijekom terapije. Učestalost određivanja ovisi o stadiju i patologiji bolesti, ali treba biti prema dogovorenim protokolima. Budući da su bazalne vrijednosti individualne, povećanja vrijednosti tumorskog biljega važnija su nego apsolutne koncentracije. Povećanje vrijednosti mora biti potvrđeno u drugom uzorku i treba svakako razmotriti mogućnost prolaznog povećanja zbog nespecifične interferencije (npr. jatrogeni hipogonadizam) (LOE: II, SOR: A).

### **(5) Analitički zahtjevi za određivanje AFP**

- Metode za AFP treba kalibrirati prema WHO Standard 72/225 i jedinice u kojima se rezultati izdaju ( $\mu\text{g/L}$  ili  $\text{KIU/L}$ ) jasno iskazati. Granica detekcije za analize AFP treba biti  $\geq 1 \mu\text{g/L}$  (tj.  $\geq 1,2 \text{ KIU/L}$ ). Referentne vrijednosti trebaju odražavati *bias* metode. AFP može biti povećan zbog benignih bolesti, drugih malignosti osim testikularnog karcinoma, ili nespecifičnih interferencija. Te mogućnosti se moraju uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata (SOR: A).

### **(6) Analitički zahtjevi za određivanje HCG**

- Bitno je da se i HCG i slobodna  $\beta$  podjedinica korionskog gonadotropina (HCG $\beta$ ) odrede kad se HCG koristi za praćenje pacijenata s testikularnim karcinomom, bilo upotrebom metode koja prepoznaje široki spektar izoformi povezanih s HCG ili odvojenim specifičnim metodama. HCG i HCG $\beta$  trebaju biti prepoznati na ekvimolarnoj osnovi s granicom detekcije od  $\geq 1 \text{ IU/L}$ . Nomenklaturu IFCC za HCG treba primjenjivati za opis metode određivanja. Mogućnost interferencija (npr. heterofilnih antitijela) i prolazna povećanja (npr. zbog kemoterapije) moraju se uzeti u obzir pri interpretaciji rezultata HCG (SOR: A).

### **7) Analitički zahtjevi za određivanje LD**

- Budući da vrijednosti LD ovise o metodi, stupanj povećanja treba izraziti u odnosu na odgovarajuću gornju granicu referentnog intervala. Pažnja mora biti usmjerena sprječavanju hemolize, koja može prouzročiti lažno povećane vrijednosti (SOR: A).

## Karcinom prostate

### **(1) Izbor tumorskog biljega za tretman pacijenata s karcinomom prostate**

- PSA je trenutno najkorisniji serumski tumorski biljeg u tretmanu pacijenata s karcinomom prostate i nužan u svim stadijima bolesti (**LOE: III, SOR: A**).

### **(2) Razine kliničke odluke**

- S obzirom na raspravu što se tiče upotrebe PSA za otkrivanje vrlo malih tumora, objavljene koristi, koje proizlaze iz smanjenja razine kliničke odluke na manje od 4 µg/L za biopsiju, previše su nepouzdana da bi obvezale na bilo koju opću preporuku. Granične vrijednosti, manje od obično korištene granice od 4 µg/L, povećati će osjetljivost s pratećim smanjenjem specifičnosti osim ako su primijenjene druge dodatne pretrage ili mjere za povećanje specifičnosti. Obratno, upotreba razina kliničke odluke za PSA većih od 4 µg/L smanjuje osjetljivost, što rezultira propuštenim dijagnozama klinički značajnih tumora u muškaraca koji mogu potencijalno imati koristi od ranog tretmana (**SOR: B**).

### **(3) Referentni intervali PSA specifični za godine**

- Referentne intervale PSA specifične za godine NE treba koristiti (**SOR: B**).

### **(4) Upotreba postotka slobodnog PSA u dijagnostici**

- Upotreba %fPSA preporučuje se kao pomoć u razlikovanju muškaraca s karcinomom prostate od muškaraca s BHP kad je vrijednost ukupnog PSA u serumu unutar raspona od 4 do 10 µg/L i DRE negativan, u muškaraca podvrgnutih ponovljenoj biopsiji, u selekcioniranim visokorizičnim skupinama i osobito u identifikaciji muškaraca koji imaju karcinom prostate usprkos početnim negativnim nalazima biopsije. Razina kliničke odluke mora biti ispravno validirana za svaku kombinaciju pretraga fPSA i tPSA (**LOE: I, SOR: A**).

### **(5) Probiranje na karcinom prostate**

- Odluka o tome može li se preporučiti probiranje na karcinom prostate s PSA u općoj populaciji, mora čekati ishod prospektivnih randomiziranih istraživanja koja su u tijeku [npr. ERSPC (*European Randomized Screening for Prostate Cancer*) ispitivanje u Europi] kojima je rok završetka 2010. godina (**LOE: III, SOR: A**).

### **(6) Upotreba PSA u praćenju nakon tretmana karcinoma prostate**

- U pacijenata s karcinomom prostate preporučuje se određivanje PSA za praćenje statusa bolesti nakon tretmana (**LOE: III, SOR: A**).

### **(7) Predanalitički zahtjevi za PSA: manipulacija prostatom**

- Krv treba uzeti prije bilo kakve manipulacije prostatom i nekoliko tjedana nakon izlječenja prostatitisa (**SOR: A**).

### **(8) Predanalitički zahtjevi za PSA: rukovanje uzorkom**

- Uzorke treba centrifugirati i staviti na hladno unutar 3 sata od uzorkovanja; ta preporuka je osobito važna za fPSA, koji je nestabilniji od tPSA. Uzorci se mogu čuvati na +4 °C do 24 sata, ali uzorke koji se neće analizirati unutar 24 sata od uzorkovanja, treba čuvati zamrznute (najmanje na -20°C, a bolje na -30°C ili niže). Za dugotrajno čuvanje, uzorke treba zamrznuti na -70°C ili niže (**SOR: A**).

**(9) Analitički zahtjevi za PSA: kontrola kvalitete**

- Laboratorij treba odrediti najmanju koncentraciju koju izdaje i o njoj izvijestiti liječnike. Kontrolu kvalitete tih koncentracija treba provoditi (**SOR: A**).

**(10) Poslijeanalitički zahtjevi za PSA: intraindividualna biološka varijacija**

- Doprinos intraindividualne biološke varijacije mora se uzeti u obzir pri interpretaciji laboratorijskih rezultata (**SOR: A**).

**(11) Poslijeanalitički zahtjevi za PSA: informacije uključene u nalaz**

- Nalazi trebaju uključiti naziv metode, relevantne razine kliničke odluke i napomenu da se jedan rezultat pretrage probiranja u krvi ne treba koristiti kao jedini dokaz prisutnosti ili odsutnosti maligne bolesti (**SOR: A**).

**(12) Određivanje cirkulirajućih stanica karcinoma prostate u perifernoj krvi**

- Premda su početni rezultati ohrabrujući, te tehnike nisu još dovoljno validirane da bi opravdale preporuke za njihovu primjenu u rutinskoj kliničkoj praksi (**LOE: IV, SOR: C**).

## Kolorektalni karcinom

### (1) CEA u probiranju zdravih osoba

- CEA se NE može koristiti za probiranje zdravih osoba na rani CRC (LOE: IV/IV, SOR: A).

### (2) CEA u prognozi i predviđanju

- Predoperacijske koncentracije CEA mogu se koristiti u kombinaciji s drugim faktorima u planiranju operacije. U pacijenata s povećanim koncentracijama CEA (npr. > 5 µg/L) treba procijeniti prisutnost udaljenih metastaza. Predoperacijske koncentracije CEA NE treba trenutno koristiti za selekciju pacijenata za adjuvantnu kemoterapiju (LOE: III, SOR: C).

### (3) CEA u praćenju nakon operacije

- CEA treba određivati svakih 3 mjeseca u pacijenata sa stadijem II ili III CRC, najmanje 3 godine nakon postavljanja dijagnoze, ako je pacijent kandidat za operaciju ili sistemsku terapiju metastatske bolesti (LOE: I, SOR: A).

### (4) CEA u praćenju pacijenata s uznapredovalom bolešću

- U pacijenata s uznapredovalim CRC podvrgnutih sistemske terapiji, treba redovito određivati CEA. Potvrđeno povećanje vrijednosti CEA (npr. > 30%) ukazuje na progresivnu bolest, pod uvjetom da se mogućnost lažno pozitivnih povećanja može isključiti (LOE: III, SOR: B).

### (5) CA 19-9 i TIMP-1 u CRC

- NE preporučuje se rutinsko određivanje CA 19-9 ili TIMP-1 (LOE: III/IV, SOR: B/C).

### (6) Tkivni biljezi u CRC

- Upotreba TS, MSI, DCC, uPA, PAI-1 ili p53 za određivanje prognoze ili predviđanje odgovora na terapiju se NE preporučuje (LOE: III, SOR: B). Određivanje statusa mutacije *k-ras* možda će se u budućnosti koristiti za predviđanje koristi od specifičnih anti-EGFR antitijela.

### (7) Upotreba biljega u stolici u probiranju na CRC

- NACB preporučuje da sve osobe u dobi od 50 i više godina treba podvrgnuti probiranju na CRC. Budući da najučinkovitija pretraga probiranja nije poznata, izabrana metoda najvjerojatnije ovisi o riziku od CRC, lokanoj raspoloživosti i osobnoj sklonosti. Premda je FOBT najbolje validirana metoda probiranja na CRC (LOE: I, SOR: A), može se također izabrati ispitivanje DNA u stolici. Moguće štetne posljedice probiranja su komplikacije zbog kolonoskopije i tretmana, mogućnost pretjeranih dijagnoza što dovodi do nepotrebnih ispitivanja te lažno negativni i lažno pozitivni rezultati.

### (8) Genetičko testiranje na CRC

- Probiranje na genetičku podložnost CRC treba započeti s detaljnom anamnezom. Prije ispitivanja, osobe trebaju otići na genetičko savjetovanje. U osoba sa sumnjom na obiteljsku adenomatoznu polipozu (FAP), genetičko ispitivanje se može koristiti i za potvrdu dijagnoze u sumnjivog ispitanika i za procjenu rizika u presimptomatskih članova obitelji. Pod uvjetom da je mutacija odgovorna za FAP unutar obitelji poznata, ispitivanje na APC mutacije se može razmotriti za rizične članove obitelji (LOE: mišljenje stručnjaka, SOR: B). Ispitivanje MSI i/ili specifičnih *mismatch repair* enzima može se koristiti kao predprobiranje na nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC). Ako je nađeno da osoba ima visoku MSI, treba provesti genetičko ispitivanje mutacija u *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ili *PMS2* genima (LOE: III/IV, SOR: B).

## Karcinom dojke

### **(1) ER i PR kao prediktivni i prognostički biljezi**

• ER i PR treba odrediti u svih pacijentica s karcinomom dojke. Primarna svrha određivanja tih receptora je identifikacija pacijentica s karcinomom dojke koje se mogu liječiti s hormonskom terapijom (**LOE: I, SOR: A**). U kombinaciji s utvrđenim prognostičkim faktorima (tj. stadijem tumora, stupnjem tumora i brojem limfnih čvorova zahvaćenih metastazama), ER i PR se mogu također koristiti u kratkotrajnoj prognozi u pacijentica s novodijagnosticiranim karcinomom dojke (**LOE: III, SOR: B**).

### **(2) HER-2 kao prediktivni i prognostički biljeg**

• HER-2 treba odrediti u svih pacijentica s invazivnim karcinomom dojke. Primarna svrha određivanja HER-2 je selekcija pacijentica s karcinomom dojke koje mogu biti liječene s trastuzumabom (**LOE: I, SOR: A**). HER-2 može također identificirati pacijentice koje imaju koristi od adjuvantne terapije koja uključuje antraciklin (**LOE: II/III, SOR: B**).

### **(3) uPA i PAI-1 za određivanje prognoze**

• uPA i PAI-1 se mogu koristiti za identifikaciju pacijentica s karcinomom dojke i negativnim limfnim čvorovima koje ne trebaju ili je malo vjerojatno da bi imale koristi od adjuvantne terapije. uPA i PAI-1 treba određivati validiranim ELISA metodama u ekstraktima svježeg ili svježe zamrznutog tkiva tumora (**LOE: I, SOR: A**).

### **(4) CA 15-3 u praćenju nakon operacije i praćenju terapije u uznapredovaloj bolesti**

• CA 15-3 NE treba rutinski koristiti za rano otkrivanje recidiva/metastaza u asimptomatskih pacijentica s dijagnosticiranim karcinomom dojke. Međutim, budući da neke pacijentice, kao i neki liječnici, mogu tražiti određivanje CA 15-3, konačnu odluku mora donijeti liječnik u konzultaciji s pacijenticom (**LOE: III, SOR: B**). U kombinaciji s radiološkim pretragama i kliničkim pregledom, CA 15-3 se može koristiti za praćenje učinka kemoterapije u pacijentica s uznapredovalim karcinomom dojke. U pacijentica kojima se ne može procijeniti bolest, stalno povećanje koncentracije tumorskog biljega ukazuje na progresiju bolesti (**LOE: III, SOR: B**).

### **(5) CEA u praćenju nakon operacije i praćenju terapije u uznapredovaloj bolesti**

• CEA NE treba rutinski koristiti za rano otkrivanje recidiva/metastaza u pacijentica s dijagnosticiranim karcinomom dojke. Međutim, budući da neke pacijentice, kao i neki liječnici, mogu tražiti određivanje CEA, konačnu odluku mora donijeti liječnik u konzultaciji s pacijenticom (**LOE: III, SOR: B**). U kombinaciji s radiološkim pretragama radiologijom i kliničkim pregledom, CEA se može koristiti za praćenje učinka kemoterapije u pacijentica s uznapredovalim karcinomom dojke. U pacijentica kojima se ne može procijeniti bolest, stalno povećanje koncentracija CEA ukazuje na progresiju bolesti (**LOE: III, SOR: B**).

### **(6) Ispitivanje mutacije BRCA 1 i BRCA 2 za identifikaciju žena s visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke**

• Ispitivanje mutacije *BRCA 1* i *BRCA 2* može se koristiti za identifikaciju žena s visokim rizikom za razvoj karcinoma dojke ili jajnika u visokorizičnim obiteljima. Za žene s takvim mutacijama, probiranje treba započeti između 25. i 30. godine. Međutim, nedovoljno je podataka da se preporuča specifična strategija nadzora/probiranja za žene s visokim rizikom. Odgovarajuća konzultacija treba biti pružena svakoj osobi s obzirom na ispitivanje *BRCA 1* i *BRCA 2* (**LOE: mišljenje stručnjaka, SOR: B**).



### **(7) Profil ekspresije gena za predviđanje ishoda**

- Nijedan profil ekspresije gena temeljen na mikročipovima, trenutno dostupan, ne treba rutinski koristiti za predviđanje ishoda bolesti (**LOE: III, SOR: B**).

### **(8) Oncotype DX test za predviđanje ishoda**

- Test se može koristiti za predviđanje recidiva u pacijentica s negativnim limfnim čvorovima i pozitivnim na ER koje primaju tamoksifen. Pacijentice kojima se predviđa dobar ishod mogle bi izbjeći tretman s adjuvatnom kemoterapijom (**LOE: I/II, SOR: A**). Test se također može koristiti za predviđanje koristi od adjuvantne terapije u pacijentica s negativnim limfnim čvorovima i pozitivnim na ER (**LOE: III, SOR: B**).

## **Karcinom jajnika**

### **(1) Rukovanje uzorcima za određivanje CA 125**

- Određivanje CA 125 treba provesti ubrzo nakon kratkotrajnog centrifugiranja i odvajanja seruma od ugruška, a uzorke čuvati na +4 °C (1 - 5 dana), kratkotrajno na -20 °C (2 tjedna - 3 mjeseca) ili dugotrajno na -70 °C (**SOR: A**).

### **(2) CA 125 u probiranju**

- CA 125 se NE preporučuje za probiranje asimptomatskih žena (**LOE: III, SOR: B**). Preporučuje se, zajedno s TVUS, za rano otkrivanje karcinoma jajnika u žena s nasljednim sindromima budući da rana intervencija može biti korisna (**LOE: III, SOR: B**).

### **(3) CA 125 u razlikovanju mase u zdjelici**

- CA 125 se preporučuje kao pomoć u razlikovanju benigne od maligne sumnjive mase u zdjelici, osobito u žena nakon menopauze (**LOE: III/IV, SOR: A**).

### **(4) CA 125 u praćenju tretmana**

- Određivanja CA 125 se mogu koristiti za praćenje odgovora na kemoterapiju. Prvi uzorak treba uzeti unutar 2 tjedna prije tretmana te naredne uzorke između 2. i 4. tjedna tijekom tretmana i u intervalima od 2. do 3. tjedna tijekom praćenja. Cijelo vrijeme treba koristiti istu metodu, a pacijentice koje primaju terapiju s anti-CA 125 antitijelima se ne mogu procijeniti (**LOE: I/II, SOR: A**).

### **(5) CA 125 u praćenju pacijenata nakon terapije**

- Određivanje CA 125 za praćenje preporučuje se ako su vrijednosti u početku povećane. Premda intervali praćenja još nisu definirani, trenutna praksa predlaže praćenje pacijentica svakih 2 do 4 mjeseca tijekom 2 godine i nakon toga rjeđe (**LOE: III, SOR: B**).

### **(6) CA 125 u prognozi**

- Određivanje CA 125 tijekom primarne terapije se preporučuje budući da koncentracije CA 125, i prije i poslije operacije, mogu biti od prognostičkog značenja. Stalna povećanja ukazuju na lošu prognozu (**LOE: III, SOR: A/B**).

### **(7) Ostali tumorski biljezi**

- CA 125 je jedini tumorski biljeg koji se može preporučiti za korištenje u malignim bolestima jajnika. Novi tumorski biljezi karcinoma jajnika su obećavajući, ali njihov doprinos trenutnom standardu skrbi nije poznat i potrebna su daljnja dobro oblikovana klinička istraživanja (**SOR: B**).

## **Karcinom jetre**

### **(1) AFP u probiranju pacijenata s visokim rizikom za HCC**

- Određivanje AFP i ultrazvuk abdomena treba provesti svakih 6 mjeseci u pacijenata s visokim rizikom za HCC, posebno u onih s cirozom jetre povezanom s hepatitis B i hepatitis C virusom. Ako su koncentracije AFP > 20 µg/L i ako se povećavaju, treba odmah provesti daljnje ispitivanje iako je nalaz ultrazvuka negativan (**LOE: III/IV; SOR: C**).

### **(2) AFP u ranom otkrivanju HCC u pacijenata s visokim rizikom**

- U pacijenata s rizikom za HCC, kontinuirano povećanje AFP može se koristiti zajedno s ultrazvukom kao pomoć za rano otkrivanje karcinoma i upućivanje na daljnju obradu. Žarišne promjene < 1 cm detektirane s ultrazvukom treba pratiti svaka 3 mjeseca ultrazvukom. Promjene od 1-2 cm u cirotičnoj jetri treba ispitati s 2 slikovne pretrage (npr. kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija). Ako su žarišne promjene u skladu s HCC, treba ih tretirati, a ako nisu, treba provesti biopsiju. Ako su promjene > 2 cm, AFP > 200 µg/L i nalaz ultrazvuka tipičan za HCC, biopsiju nije potrebno provesti (**LOE: III, SOR: B**).

### **(3) AFP za određivanje prognoze**

- U kombinaciji s drugim prognostičkim faktorima, koncentracije AFP mogu dati prognostičku informaciju u netretiranih pacijenata s HCC i onih podvrgnutih resekciji jetre, pri čemu visoke koncentracije AFP ukazuju na lošu prognozu (**LOE: IV, SOR: C**).

### **(4) AFP u praćenju tretmana**

- Određivanje AFP preporučuje se za praćenje statusa bolesti nakon resekcije jetre ili transplantacije jetre za otkrivanje recidiva ili nakon ablative terapije i primjene palijativnog tretmana. Premda intervali praćenja nisu definirani, sadašnja je praksa praćenje pacijenata svaka 3 mjeseca tijekom 2 godine i nakon toga svakih 6 mjeseci (**LOE: IV, SOR: C**).

### **(5) Ostali tumorski biljezi**

- AFP je trenutno jedini tumorski biljeg koji se može preporučiti za kliničku upotrebu u malignostima jetre. Novi tumorski biljezi karcinoma jetre su obećavajući, ali njihov doprinos trenutnom standardu skrbi nije poznat, te su potrebna daljnja dobro oblikovana klinička istraživanja (**SOR: C**).

## **Karcinom mokraćnog mjehura**

### **(1) BTA testovi za probiranje i dijagnostiku karcinoma mokraćnog mjehura**

- BTA Stat [semikvantitativna detekcija CFH (faktor H komplementa) i proteina povezanih s CFH u mokraći] i BTA-Trak (kvantitativna EIA) se NE preporučuju za probiranje i dijagnostiku karcinoma mokraćnog mjehura (**LOE: III, SOR: B**).

**(2) BTA testovi za praćenje pacijenata s karcinomom mokraćnog mjehura**

- BTA Stat i BTA-Trak se NE preporučuju za praćenje pacijenata nakon tretmana karcinoma mokraćnog mjehura. Zajedno s cistoskopijom u izabranim pacijenata mogu dati dodatnu informaciju, ali nema dokaza da poboljšavaju ishod (LOE: III, SOR: B).

**(3) NMP22 i Blader Chek NMP22 testovi za rano otkrivanje karcinoma mokraćnog mjehura i praćenje pacijenata s karcinomom mokraćnog mjehura**

- NMP22 (kvantitativno određivanje proteina nuklearnog matriksa 22 u mokraći) i Blader Chek NMP22 (ista pretraga kao POCT) se NE preporučuju za primarno otkrivanje karcinoma mokraćnog mjehura ili za rutinsko praćenje pacijenata nakon tretmana karcinoma mokraćnog mjehura. U izabranim pacijenata i zajedno s cistoskopijom, mogu dati dodatnu informaciju, ali nema dokaza da poboljšavaju ishod (LOE: III, SOR: B).

**(4) Immunocyt i Urovysion testovi za rano otkrivanje karcinoma mokraćnog mjehura i praćenje pacijenata s karcinomom mokraćnog mjehura**

- Immunocyt (detekcija biljega povezanih s karcinomom na ekfolijacijskim stanicama) i Urovysion (detekcija stanica karcinoma na temelju aneuploidije izabranih kromosoma) se NE preporučuju za primarno otkrivanje karcinoma mokraćnog mjehura ili za rutinsko praćenje pacijenata nakon tretmana karcinoma mokraćnog mjehura. Zajedno s cistoskopijom u izabranim pacijenata mogu dati dodatnu informaciju, ali nema dokaza da poboljšavaju ishod (LOE: III, SOR: B).

## Karcinom vrata maternice

**(1) Upotreba tumorskih biljega za probiranje i dijagnostiku karcinoma vrata maternice**

- Trenutno dostupni serumski tumorski biljezi, uključujući SCC, se NE preporučuju za probiranje ili dijagnostiku karcinoma vrata maternice (LOE: III, SOR: A).

**(2) Koncentracije SCC u predviđanju metastaza u limfnim čvorovima i planiranju tretmana**

- Koncentracije SCC prije tretmana mogu dati dodatnu informaciju jer su povezane s metastazama u limfnim čvorovima i zahtijevaju adjuvantni tretman te se mogu koristiti za planiranje individualnog tretmana u pacijentica s karcinomom pločaste stanice niskog stupnja, ali se zasad NE preporučuju za rutinsku upotrebu (LOE: IV/V, SOR: C).

**(3) Koncentracije SCC u predviđanju prognoze karcinoma vrata maternice**

- Povećana koncentracija SCC prije tretmana je neovisan faktor rizika za lošu prognozu, ali klinička korisnost za planiranje tretmana nije pouzdana. Zasad se NE preporučuje za rutinsko određivanje prognoze u pacijentica s karcinomom vrata maternice (LOE: III, SOR: C).

**(4) Koncentracije SCC u praćenju nakon tretmana pacijentica s karcinomom vrata maternice**

- Praćenje koncentracije SCC nakon primarnog tretmana dobro korelira s kliničkim tijekom bolesti u pacijentica s karcinomom pločaste stanice, ali nema jasnog dokaza da ranije otkrivanje poboljšava ishod. Zasad se NE preporučuje za rutinsku upotrebu (LOE: III, SOR: C).

## Karcinom želuca

### ***(1) Tumorski biljezi u dijagnostici i probiranju na karcinom želuca***

- Trenutno dostupni serumski tumorski biljezi se NE preporučuju za probiranje ili dijagnostiku karcinoma želuca (**LOE: III/IV, SOR: A**).

### ***(2) Tumorski biljezi u prognozi i predviđanju karcinoma želuca***

- Trenutno dostupni serumski tumorski biljezi nemaju neovisnu prognostičku vrijednost u karcinomu želuca i NE preporučuju se za prognozu i predviđanje (**LOE: III/IV, SOR: B**).

### ***(3) Tumorski biljezi za praćenje odgovora na tretman u pacijenata s karcinomom želuca***

- Rutinsko određivanje CEA ili CA 19-9 se NE preporučuje (**LOE: III/IV, SOR: B**).

## Kratice

AFP	$\alpha$ -fetoprotein
APC	engl. adenomatous polyposis coli
BHP	benigna hipertrofija prostate
CEA	karcinoembrionalni antigen (engl. carcynoembrionic antigen)
CFH	faktor komplementa H (engl. complement factor H)
CRC	kolorektalni karcinom (engl. colorectal carcinoma)
DCC	engl. deleted in colon cancer
DRE	digitoktalni pregled (engl. digitorectal examination)
EGFR	receptor za epidermalni faktor rasta (engl. epidermal growth factor receptor)
ER	estrogenski receptori
FOBT	okultno krvarenje u stolici (engl. fecal occult blood test)
fPSA	slobodni prostata specifičan antigen
HAMA	humana anti-mišja antitijela
HCC	hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma)
HCG	korionski gonadotropin (engl. human chorionic gonadotropin)
$\beta$ HCG	$\beta$ podjedinica korionskog gonadotropina (engl. $\beta$ . human chorionic gonadotropin)
HER-2	receptor 2 humanoga epidermalnog faktora rasta (engl. human epidermal growth factor receptor 2)
IGCCC	International Germ Cell Consensus Classification
LD	laktat-dehidrogenaza
MSI	mikrosatelitska nestabilnost (engl. microsatellite instability)
NMP22	protein nuklearnog matriksa 22 (engl. nuclear matrix protein 22)
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena (engl. plasminogen activator inhibitor)
POCT	pretraga uz bolestika (engl. point of care testing)
PR	progesteronski receptori
SCC	antigen karcinoma ljuskaste stanice ( squamous cell carcinoma antigen)
TIMP-1	tkivni inhibitor metaloproteinaze 1
tPA	tkivni aktivator plazminogena (engl. tissue plasminogen activator)
tPSA	ukupani prostata specifičan antigen
TS	timidilat-sintaza
TVUS	transvaginalni ultrazvuk (engl. trans.vaginal ultrasound)
uPA	urokinazni aktivator plazminogena (engl. urokinase plasminogen activator)

## Literatura

Smjernice i preporuke:

1. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of Tumor Markes in Clinical Practice. Quality Requirements. <http://www.aacc.org>
2. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of Tumor Markes in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. <http://www.aacc.org>
3. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of Tumor Markes in Liver, Bladder, Cervical, and Gastric Cancers. <http://www.aacc.org>