

Tumačenje rezultata laboratorijskih testova u onkoloških pacijenata

Interpretation of laboratory tests results in cancer patients

Renata Dobrila-Dintinjana^{1*}, Marijan Dintinjana², Arnela Redžović¹, Ingrid Belac-Lovasić¹

¹Klinika za radioterapiju i onkologiju, KBC Rijeka, Rijeka

²Ordinacija opće medicine dr. Marijan Dintinjana, Rijeka

Primljeno: 2. 2. 2014.

Prihvaćeno: 4. 4. 2014.

Sažetak. Svi laboratorijski rezultati ispitivanja moraju se tumačiti u kontekstu cjelokupnog zdravlja pacijenta i koriste se zajedno s drugim ispitivanjima ili testovima. U praćenju onkološkog pacijenta osnovne laboratorijske pretrage su sedimentacija, krvna slika, biokemijske pretrage, parametri koagulacije i tumorski markeri. U ovom kratkom preglednom članku opisat će se sve važnosti navedenih laboratorijskih rezultata. Laboratorijski testovi, osobito tumorski markeri u onkoloških pacijenata, označavaju je li došlo do usporavanja ili zaustavljanja rasta tumora do stvarnog smanjenja tumorske mase, zaustavljanja širenja metastaza, a s time i povećanog vremena preživljavanja, produženja perioda remisije bolesti te do poboljšanja kvalitete života.

Ključne riječi: karcinom; krvna slika; tumorski markeri

Abstract. All laboratory test results must be interpreted in the context of the overall health of patients and are used along with other tests or assays. In monitoring the patient with cancer basic laboratory tests are sedimentation rate, blood count, biochemistry, coagulation parameters and tumor markers. In this short review we will describe all the importance of these laboratory results. Tumor markers indicate that there has been regression or progression of tumor growth, spreading of metastases and, therefore, prediction of survival. Tumor markers show us the period of remission, and the quality of life.

Key words: blood cell count; cancer; tumor markers

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana
Klinika za radioterapiju i onkologiju,
KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: renatadobrila@windowslive.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Laboratorijski test (LT) je medicinski postupak u kojem se uzorak krvi, urina ili drugih tkiva ili tvari u tijelu provjerava na određene elemente. Praćenje vrijednosti LT-a ključno je za postavljanje dijagnoze bolesti, utvrđivanje pojave komplikacija, za praćenje tijeka bolesti, kao za procjenu uspješnosti liječenja. LT također ukazuje i kada se može prekinuti određena vrsta liječenja.

Višestruki čimbenici (spol, dob, rasa, prethodne bolesti i opće zdravstveno stanje) utječu na rezultate LT-a, pa je pitanje „normalnosti” LT-a upitno i „normalne vrijednosti” se razlikuju od osobe do osobe. Različiti laboratoriji daju različite referentne vrijednosti LT-a. Rezultati ispitivanja se također mogu promijeniti pod utjecajem nekih namirnica i/ili lijekova koje pacijent uzima, a ovisi i o tome koliko pacijent slijedi upute koje prethode testu. LT-i mogu biti vrlo specifični i patognomonični za neko oboljenje/stanje, no većina LT-a ukazuje na poremećaje u organizmu i potrebno ih je tumačiti ovisno o cjelokupnom stanju pacijenta, kao i u vezi s drugim nalazima. Stoga je liječnik koji je upoznat i s pacijentovom povijesti bolesti i s njegovim trenutnim stanjem najpozvaniji da tumači rezultate LT-a.

Sedimentacija, krvna slika, biokemijske pretrage, parametri koagulacije i tumorski markeri su najčešće pretrage u onkoloških pacijenata¹.

KRVNA SLIKA

Sedimentacija eritrocita (SE) je jednostavan, varijabilan i realan LT koji se odnosi na brzinu taloženja eritrocita *in vitro*. Do povišenja SE-a kao nespecifičnog pokazatelja upale dolazi nakon upalnog podražaja i razdoblja latencije od 24 – 48 sati. Samo povišenje SE-a u tom slučaju može trajati i do 150 sati. Ubrzanje SE-a nalazi se i u fiziološkim stanjima (trudnoća i menstruacija), pa i u nekim akutnim „fiziološkim” stanjima (prejedanje, težak fizički napor). Patološko uvećanje brzine SE-a javlja se kod više oboljenja (akutne i kronične infekcije, infarkta miokarda, autoimune bolesti, maligne bolesti, teške anemije, paraproteinemije). U onkoloških pacijenata povišeni SE može biti uvjetovan samom malignom bolesti (bilježimo izrazito povišenje SE-a kod karcinoma bu-

brega i multiplog mijeloma), brzina SE-a uvećava se i tijekom primjene nekih kemoterapijskih protokola, kao i kod komplikacija bolesti (bakterijske infekcije) ili posljedica liječenja (febrilna neutropenija). Zanimljivo je da onkološki pacijent i u terminalnoj fazi proširene maligne bolesti može imati normalnu visinu SE-a¹.

Anemija je stanje definirano smanjenim volumenom eritrocita u cirkulaciji i/ili smanjenom količinom hemoglobina. Anemije se javljaju u 50 – 80 % onkoloških pacijenata. Mehanizam nastanka tih

Laboratorijski nalazi daju velik dio informacija na kojima se temelje odluke liječnika.

Povišena koncentracija tumorskih markera nije dostatan nalaz za postavljanje dijagnoze i liječenje maligne bolesti.

anemija često je nepoznat ili nastaju kombinacijom više čimbenika, pa su najčešće anemije uvjetovane infiltracijom koštane srži, sideropenične anemije i anemije kronične bolesti. Nastanku anemija u onkoloških pacijenata znatno pridonose i deficijencije nutritiva. Najvažnije je utvrditi radi li se o anemiji kronične bolesti ili o sideropeničnoj anemiji nastaloj zbog (ne)vidljivog krvarenja. Potonja anemija zahtijeva hitnu nadoknadu krvnih elemenata, za razliku od anemije kronične bolesti koja može biti odraz same bolesti ili primjene određenih kemoterapijskih protokola (cisplatin). U tom slučaju pratimo postepeni pad vrijednosti hemoglobina i možemo odrediti kada ćemo nadoknaditi krvne elemente. Anamneze i klinička procjena stanja pacijenata ključne su u prosudbi tipa anemije, a pri postavljanju točne dijagnoze pomažu nam vrijednosti nivoa željeza i rezervi željeza u organizmu, kao i brzina pada hemoglobina i hematokrita².

Leukocitoza je naziv za povećani broj leukocita u krvi. Leukocitozu izazivaju bakterijske/virusne infekcije, alergijske reakcije te sama prisutnost tumora. Leukocitozu mogu izazvati lijekovi (karakteristično kortikosteroidi, rjeđe agonisti beta-adrenergičkih receptora), stres te izrazita tjelesna aktivnost. Naziv „leukocit” označava više vrsta stanica, pa se i njihovo povećanje odražava selektivno (granulocitoza, neutrofilija, eozinofilija, ba-

zofilija, monocitoza, limfocitoza). Sama leukocitoza nije rijetka pojava, a može se registrirati više mjeseci prije manifestacije ozbiljnog hematološkog oboljenja.

Leukopenija/leukocitopenija označava smanjenje broja leukocita u krvi i javlja se tijekom nekih bolesti, nakon uzimanja određenih lijekova ili nakon izlaganja određenim vanjskim utjecajima (radijacija). Najčešća leukopenija je neutropenija i limfopenija. Kako smanjeni broj neutrofilnih granulocita uzrokuje smanjenu mogućnost obrane organizma od infekcija, neutropenija je ominozan znak. Leukemije i limfomi, kao i HIV, često uzrokuju leukopeniju, leukopenija se nalazi i u aplastične anemije, a naročito često se javlja kao posljedica kemo/radioterapije. Više lijekova (najčešće cefalosporini, alopurinol, indometacin), te manjak folata, vitamina B12, kao i bakra/cinka mogu uzrokovati leukopeniju. U onkoloških pacijenata često se razvija febrilna neutropenija, odnosno neutropenijska vrućica kao posljedica primjene (ne nužno) agresivnih kemoterapijskih protokola. Posebno je opasna tzv. skrivena neutropenija s normalnim brojem leukocita, ali s izrazito smanjenim brojem neutrofilnih granulocita. Neutropenija i leukopenija su „pratioci” liječenja onkološkog pacijenta koji prima sistemnu antitumorsku terapiju, no leukopenija se nerijetko javlja i tijekom radioterapijskog liječenja. Onkolog, ali i liječnik primarne zdravstvene zaštite koji skrbi o onkološkom pacijentu, moraju znati da pad broja leukocita ne ovisi samo o vrsti primijenjenih lijekova, nego i o količini i vrstama ranije primijenjene antitumorske terapije, kao i o eventualnim predležućim hematološkim/sistemnim bolestima. Nagli pad leukocita i neutrofila može se dogoditi i nakon prve aplikacije sistemne antitumorske terapije i takav pad je u pravilu brutalan i praćen teškom kliničkom slikom, moguće i s fatalnim ishodom. Iako je neutropenija vrlo često praćena febrilitetom, pacijenti koji primaju npr. kortikosteroide i imunosupresive u terapiji imaju suprimiranu febrilnu reakciju. Pacijenti mogu biti i anergičari i tada je jedini znak pada leukocita opće loše stanje (malaksalost i umor), stoga je nužna redovita kontrola LT-a, leukocita i diferencijalnog leukograma, kao i praćenje općeg stanja pacijenta, što najbolje čini liječnik primarne

zdravstvene zaštite koji ima svakodnevni uvid u stanje ambulantnih pacijenata. Važno je naglasiti da je nužno učiniti kod svake takve pretrage i diferencijalni leukogram jer i uz normalni ili blago sniženi broj leukocita pacijent može imati izrazitu i po život opasnu neutropeniju³.

Smanjeno stvaranje trombocita u koštanoj srži, pojačana potrošnja ili ubrzana razgradnja trombocita, kao i poremećaj preraspodjele trombocita u cirkulaciji, vode u trombocitopeniju, što se odražava smanjenim brojem trombocita u perifernoj krvi. U onkološkog pacijenta trombocitopenija je najčešće posljedica kemoterapije ili infiltracije koštane srži malignim stanicama. Na takvo stanje moramo posumnjati kada usprkos smanjenju doze citostatika ili adekvatnom razmaku između razdoblja liječenja ne dolazi do adekvatnog oporavka broja trombocita. Krvarenje po sluznicama i koži (pojava petehija), krvarenje iz nosa, pojava krvi u urinu kao i druga krvarenja (npr. genitalno) znak su teške trombocitopenije ili težeg poremećaja koagulacije, kada je nužna hospitalizacija i pažljivo praćenje vrijednosti trombocita⁴.

BUBREŽNI PARAMETRI

Vrijednosti ureje u serumu odražavaju stupanj bubrežne funkcije. Povišena ureja znači da bubrezi nemaju adekvatnu funkciju, ali može biti i odraz akutnog krvarenja u pacijenta (npr. iz ulkusa). Povišene vrijednosti kreatinina upućuju na oštećenje bubrega, povišenje krvnog tlaka ili oštećenje mišića. Povišenje ureje i kreatinina u onkološkog pacijenta može biti odraz same maligne bolesti (kompresija uretera malignim procesom u maloj zdjelici te posljedična hidronefroza), oštećenja bubrega citostaticima (ciplatina, streptozocin) ili raspadom tumorskih stanica. Nadalje, citostatici često uzrokuju proljeve, što uz mučninu i moguće povraćanje dovodi do dehidracije i razvoja (pre)renalne insuficijencije. Proljevi, međutim, mogu biti i „obični” infektivni, ali i oni mogu izazvati (pre)renalnu insuficijenciju. Onkološki pacijenti su često prisiljeni radi infekcija uzimati antibiotike, koji u kombinaciji s citostaticima mogu imati značajan nefrotoksični učinak. Nadalje, onkološki pacijenti u određenom postotku, naročito u starije populacije, boluju i od hipertenzije i/ili šećerne bolesti čiji komorbiditeti značajno utječu na sma-

njenje bubrežne funkcije, stoga možemo zaključiti da je bubrežno zatajenje u onkoloških pacijenata često uvjetovano s više čimbenika rizika i da moramo posvetiti osobitu pozornost praćenju laboratorijskih parametara bubrežne funkcije te ih tumačiti u skladu s kliničkom slikom.

GLIKEMIJA

Visoke vrijednosti šećera u krvi obično su znak šećerne bolesti i nužni su dodatni LT-i da se potvrdi dijagnoza. Novootkrivena šećerna bolest ili pogoršanje prethodno dobro regulirane bolesti upućuju na bolesti gušterače. Onkološki pacijenti, dijabetičari koji su inzulin-ovisni, kod porasta veličine ili broja presadnica u jetri postanu skloni hipoglikemijama, stoga je potrebno reducirati ili ukinuti primjenu inzulina. Predoziranje inzulinom manifestira se naglim i teškim hipoglikemijama (iznenadna glad, drhtanje, znojenje, ubrzani rad srca), a posebno su karakteristične noćne hipoglikemije koje se mogu manifestirati samo kao noćne more, loši snovi ili kao učestala buđenja uz izrazitu glad². Šećerna bolest u onkoloških pacijenata je ograničavajući čimbenik za primjenu nekih lijekova (kortikosteroidi), kao i dodatni čimbenik sklonosti razvoju infekcija.

ELEKTROLITI U KRVI

Onkološki pacijenti koji imaju proširenu bolest i veliku tumorsku masu skloni su nakon primjene kemoterapije hiperkalijemiji koja može uzrokovati fatalni ishod². Nužna je, međutim, i korekcija hipokalijemije, jer kao i hiperkalijemija, ona može dovesti do poremećaja srčanog ritma. Hiponatrijemija koja se ne može korigirati je ominozan znak koji se javlja u terminalnoj fazi bolesti. Kao posljedica paraneoplastičnog lučenja u određenih tumora ali i tijekom upotrebe nekih antitumorskih lijekova, javljaju se i poremećaji kalcija, magnezija i fosfora.

KOAGULOGRAM

Sastavnice koagulograma su protrombinsko vrijeme (PT), parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTT) i međunarodni normalni test odnosa (INR). Koagulogram nam je nužna pretraga prije svakog invazivnog zahvata. U onkoloških pacijenata vrijednosti koagulograma mogu biti uredne, a da je

ipak izražen poremećaj koagulacije. Trombotični incidenti, kao i sama maligna bolest bez tromboze, uvjetuju porast degradacionih produkata fibrina (FDP). D-dimer je najizraženiji podtip produkata fibrinske degradacije.

JETRENI ENZIMI

Oštećenje jetre u šoku ili stanjima koja dovode do smanjenja protoka krvi kroz jetru dramatično povisuju vrijednosti aspartatne fosfataze (AST-a). Navedeni enzim je povišen i kod oštećenja srčanog mišića. Alanin aminotransferaza (ALT) ukazuje na oštećenje jetre uzrokovano virusima, lijekovima ili alkoholom. Nivoi ALT-a i AST-a su dramatično povišeni u stanju šoka³⁻⁴.

„Drenažni” enzimi alkalna fosfataza i gama GT povišeni su kod oštećenja ili opstrukcije žučnih vodova, dok je izolirani porast gama GT-a često izazvan unosom alkohola. U slučaju većeg broja ili velikih presadnica u jetru LT-om će se utvrditi povišenje ASTa i ALTa. Ako presadnice dovode do opstrukcije žučnih vodova, doći će do porasta bilirubina i drenažnih enzima. Kod onkoloških pacijenata treba uzeti u obzir da mogu bolovati i od drugih bolesti, pa pacijenti koji imaju presadnice u jetru s povišenjem ASTa i ALTa u slučaju, npr. koledokolitijaze, imat će i visoke vrijednosti drenažnih enzima, kao i konjugiranog bilirubina. No iste nalaze dat će i presadnice koje uzrokuju opstrukciju glavnog žučnog voda. Stoga je potrebno iskustvo i sagledavanje sveukupne kliničke slike da bi se utvrdila potreba za dodatnom dijagnostikom.

Kako se albumin sintetizira u jetri u slučaju akutnog ili kroničnog oštećenja jetre, taj protein je snižen. Hipoalbuminemija može biti izazvana i nutritivnim poremećajem ili se može javiti i u sklopu nefrotskog sindroma. Korigira se nadoknadom albumina³.

TUMORSKI MARKERI

Tumorski biljezi su molekule koje se u većim koncentracijama pojavljuju u krvi, urinu, i/ili tkivu te tjelesnim tekućinama pacijenata koji boluju od maligne bolesti. Tumorski markeri (TM) su proizvod tumorskih stanica ili domaćina kao odgovor na tumorski podražaj. Idealan TM bio bi molekula koja se proizvodi samo tijekom maligne bolesti,

moja koincidira s tumorskom masom, koja se lako i jeftino dokazuje. Razvidno je da nema „idealnog“ TM-a. Tumorski markeri mogu biti korisni u dijagnosticiranju same maligne bolesti, praćenju tijeka bolesti i odgovoru na terapiju. No kako se TM-i javljaju i kod nemalignih stanja (ciroza jetre, upalna stanja, autoimune bolesti) i to u značajnoj koncentraciji, samu dijagnozu, kao i liječenje pacijenata nikad se ne smije bazirati na vrijednostima TM-a. Najbolji način za korištenje tumorskih markera u dijagnosticiranju raka još nije utvrđen.

Patolog je sastavni dio multidisciplinarnog tima koji liječi onkološkog pacijenta.

Liječnici opće medicine moraju znati adekvatno tumačiti rezultate laboratorijskih nalaza u onkoloških pacijenata.

Većina TM-a nije dovoljno osjetljiva i specifična (uz iznimke kao kalcitonin, PSA i AFP), pa ih se ne može upotrebljavati za probir. Korištenje većine TM-a je kontroverzno³. Iako su ponekad svi markeri negativni, pacijent može imati malignu bolest. Nalaze vrijednosti TM-a tumači se ovisno o kliničkoj slici⁴⁻⁵.

TM-i mogu biti proteini (npr. karcioembrionalni antigen-onkofetalni protein, alfafetoprotein, glikoprotein iz grupe onkofetalnih proteina), hormoni (humani korionski gonadotropin-glikoprotein, serotonin-biogeni amin) te enzimi (alkalna i kisela fosfataza). Primjeri tumorskih biljega su prostata-specifični antigen (PSA) za karcinom prostate, karcinom antigen 125 (CA 125) za karcinom jajnika, kalcitonin za medularni rak štitnjače, alfafetoprotein (AFP) za rak jetre i humani korionski gonadotropin (HCG) za tumore zametnih stanica, kao što su rak testisa i jajnika. Kod žena mlađih od 45 godina povišene vrijednosti CA-125 u visokom broju slučajeva posljedica su i drugih patoloških stanja te nemaju nikakvo dijagnostičko značenje u otkrivanju raka jajnika. CA 15-3 je normalni proizvod stanica dojke koji je abnormalno glikoziliran i pretjerano izražen na stanicama karcinoma dojke, ukazuje na stupanj proširenosti bolesti te korelira sa sveukupnim preživljenjem. CA19-9 neovisan je prognostički znak i prediktor lošeg ishoda kod pacijenata s neresektibilnim proširenim metastatskim karci-

nomom gušterače temetastatskim karcinomom debelog crijeva nakon jetrene resekcije. U ljudi koji nemaju bjelančevinu u krvi na koju se CA19-9 može vezati (tzv. Lewisov agens) i u terminalnoj fazi raka gušterače vrijednosti CA 19-9 ostaju minimalne. Vrijednosti CEA i CA19-9 kod pacijenata s proširenim stadijem bolesti u karcinomu želuca koreliraju s tumorskom progresijom i prognozom prije neoadjuvantne kemoterapije i nakon primijenjene kemoterapije. Vrijednosti PSA-a odgovaraju stadiju i volumenu karcinoma, a kako se javljaju povišenim vrijednostima i do 6 mjeseci prije kliničkog očitovanja bolesti, korisni su u otkrivanju rane faze bolesti. Valja napomenuti da, iako vežemo određene markere uz određena sjela tumora, naročito kad se radi o intraabdominalnim tumorima, vrijednosti markera mogu biti sveukupno povećane ili povećane neodgovarajuće očekivanim u odnosu na sjelo tumora. Od ostalih markera interesantan je Kromogranin A, polipeptid iz skupine granina koji se specifično stvara u neuroendokrinim tkivima, zbog čega se vrlo uspješno koristi kao tumorski biljeg u dijagnostici i praćenju uspjeha liječenja u neuroendokrinim tumorima⁶. Visoko je senzitivan i specifičan, pojavljuje se mnogo prije drugih znakova bolesti⁸⁻⁹.

PATOHISTOLOŠKI NALAZI

Uloga patologije i patoloških nalaza u dijagnostici i liječenju onkoloških pacijenata je presudna. Možemo reći da je naglom razvoju onkologije ključni doprinos dao upravo razvoj patologije. Patologiju možemo gledati kao bazičnu znanost koja se bavi istraživanjem bolesti ali i kao medicinsku struku koja je dio laboratorijske pretrage i bavi se mikroskopskom dijagnostikom bolesti. Patolozi i dalje pregledavaju tkiva mikroskopima, ali se bave i elektronskom i imunofluorescentnom mikroskopijom, citogenetikom, protočnom citometrijom, citopatologijom i molekularnim analizama. Patolog je danas neizostavni dio multidisciplinarnog tima koji donosi odluke o onkološkom pacijentu; osim same patohistološke dijagnoze, analizira se i stupanj diferenciranosti tumora, te se može utvrditi i biološko ponašanje tumora (manje vs više agresivan tumor). Posebno do značaja dolazi uloga patologa za vrijeme

operativnog zahvata, kada se utvrđuje je li isječak (intraoperacijska biopsija) tkiva malignan ili benignan i koliko je proširen proces (npr. „sentinel” limfni čvor kod raka dojke) i, ovisno o intraoperativnom nalazu patologa, odlučuje se o tipu operacije. Nadalje, ovisno o nalazu patologa (imunohistokemija, metoda reverzne transkripcije itd.) određuju se mutacije u tkivima, te se na temelju takvih analiza može sprovesti personalizirano, tzv. ciljano liječenje onkoloških pacijenata. Patolozi mogu iz tkiva presadnice utvrditi podrijetlo primarnog tumora, utvrditi je li zbog onkološke terapije došlo do promjene biologije tumora te mogu dati prognozu bolesti¹⁰⁻¹¹.

ZAKLJUČAK

U zaključku valja naglasiti da je za dobro razumijevanje laboratorijskih parametara nužno poznavanje kliničke slike pacijenta, kao i njegova cjelokupna povijest bolesti. Stoga su doktori opće medicine najvažnija karika u lancu koji čine zdravstveni djelatnici koji se skrbe za onkološkog pacijenta.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Pathology report [Internet]. Bethesda (USA): National Cancer Institute. c2015 [cited 2010 September 23]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/pathology-reports>
2. What You Need To Know About™ Cancer [Internet]. Bethesda (USA): National Institutes of Health. c2015 [cited 2012 August 01]. Available from: <http://www.cancer.gov/publications/patient-education/treatments-and-side-effects>
4. Winther H, Jorgensen JT. Drug-Diagnostic Co-Development in Cancer. *Pharm Med* 2010;24:363-75.
5. Tannock I. The basic science of oncology. New York: McGraw-Hill Professional, 2005.
6. Šamija M. Onkologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2000.
7. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Clinical Oncology*. 3rd Edition. London: Churchill Livingstone, 2004.
8. Baker SG, Kramer BS, McIntosh M, Patterson BH, Shyr Y, Skates S. Evaluating markers for the early detection of cancer: overview of study designs and methods. *Clin Trials* 2006;3:43-56.
9. Pesch B, Brüning T, Johnen G, Casjens S, Bonberg N, Tager D, et al. Biomarker research with prospective study designs for the early detection of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014;1844:874-83.
10. Mandong BM. Diagnostic oncology: role of the pathologist in surgical oncology – a review article. *Afr J Med Med Sci* 2009;2:81-8.
11. Strobel SL, Tatchell T. The surgical pathology report as an educational tool for cancer patients. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32:363-8.