

Nádorové (tumorové) markery

Petr Breinek



Víme co stanovujeme?

Nádorové (tumorové) markery
Indikátory nádorového onemocnění

Široké spektrum molekul
(většinou proteinů/proteomika) rozdílných
vlastností, kteřé se vyskytují
ve zvýšené koncentraci při přítomnosti
zhoubného novotvaru (u onkologických
pacientů)

Rozdělení nádorů

- **Benigní (nezhoubné)**-nepronikají do okolních tkání ani se nešíří do jiných částí těla
- **Maligní (zhoubné)**
 - Karcinomy (epiteliální nádory)
 - Sarkomy (mesenchymální původ)
 - Hematologické nádory

Často vytvářejí **metastázy** =druhotné ložisko maligního nádoru, které vzniká šířením nádorových buněk přímým prorůstáním, krevním oběhem nebo lymfatickou cestou)

Mezinárodní klasifikace maligních nádorů (TNM)

T rozsah primárního nádoru

N stav regionálních uzlin (metastáz)

M přítomnost vzdálených metastáz

Realita, statistika

- Každý třetí člověk v ČR během svého života nějakým typem nádoru onemocní, každý čtvrtý na nádorové onemocnění zemře
- S vyléčenými nebo právě léčenými nádory žije v ČR asi 520 000 lidí, 15-20% z nich se dožije ještě jiného nádoru
- Nicméně nádorová onemocnění všech typů zachycená včas jsou již zcela vyléčitelná, některé typy nádorů jsou vyléčitelné i v pokročilých fázích onemocnění (např. lymfomy nebo metastázuující nádory varlat a dětské nádory)

Nejvíce úmrtí

➤ **Karcinom (ca) plic**

85% nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC)

-Obvykle pomalejší růst a pozdější tvorba metastáz

- ***Velmi často diagnostikován až ve stavu pokročilého onemocnění s prognózou velice nepříznivou***

Možný zvrat přinesla pro pacienty cílená terapie na řídicí mutace v nádorové tkáni(např. genu tyrosinové kinasy,

ALK anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase)

imunoterapie (léčba inhibitory kontrolních bodů imunologické reakce).

Nejvíce úmrtí

- **Karcinom (ca) plic**
- **Karcinom tlustého střeva**
- **Karcinom prsu**

Kde je prokazujeme?

✓ V krvi nebo jiných tělesných tekutinách
Humorální TM

✓ V tkáních nebo na jejich povrchu
Buněčné/Tkáňové TM

Humorální tumorové markery

- Markery produkované tumory
 - Tumorem asociované antigeny
- ✓ Onkofetální antigeny (**CEA, AFP**)
- ✓ Glykoproteiny nebo glykolipidy definované hybridimovou technikou (**CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CA 72-4**)
- ✓ Onkoplacentární antigeny (hCG, SP-1)
- ✓ Monoklonální imunoglobuliny

Humorální tumorové markery

- Markery produkované tumory
 - Tumorem asociované antigeny
 - Hormony a jejich metabolity
- ✓ Thyreoglobulin (TG)
- ✓ Adrenokortikotropin (ACTH)
- ✓ Kyselina 5-hydroxyindoloctová (HIOK)
- ✓ Katecholaminy (adrenalin, noradrenalin)

Humorální tumorové markery

- Markery produkované tumory
 - Tumorem asociované antigeny
 - Hormony a jejich metabolity
 - Enzymy
- ✓ Prostatický specifický antigen (**PSA**)
- ✓ Neuron-specifická enoláza (NSE)
- ✓ Laktátdehydrogenáza (LD)
- ✓ Thymidinkináza (TK)

Humorální tumorové markery

- Markery produkované tumory
 - Indukované tumorové markery
- ✓ Bílkoviny akutní fáze

Buněčné/tkáňové tumorové markery

- **Hormonální receptory**

- ✓ např. u ca mléčné žlázy nález receptorů estrogenů a progesteronu vypovídá o jejich citlivosti k hormonální léčbě

Buněčné/tkáňové tumorové markery

- **Hormonální receptory**
- **Onkogeny**

Neznámějšími protoonkogeny jsou: *ras*, *myc*, *brca1.....*

Buněčné/tkáňové tumorové markery

- **Hormonální receptory**
- **Onkogeny**
- **Tumor supresorové geny** (antionkogeny)
kontrolují množení buňky.

Nejznámější je *p53*, pokud dojde k mutaci nebo jeho vyřazení z funkce může se projevit karcinogenně.

Proč vznikají nádorové buňky?

Vznikají v důsledku hromadění mutací v genetickém kódu (genomové DNA) v postižené tkáni.



Jsou narušeny kontrolující a řídicí mechanismy pro normální růst buněk, to způsobí nekontrolovaný růst určité části buněčné populace

Část mutací (90%) vzniká během života v buňkách postižené tkáně (zevní podmínky a rizika), část si neseme od rodičů (dědičnost)

Gen

DNA

Deoxyribonukleová kyselina
Nositelka genetické informace

Lokalizovaná oblast genomové sekvence,
odpovídající jednotce dědičnosti, která je
asociována s regulačními a
transkripčními oblastmi. Nacházejí se na
chromozomech

Dvě vlákna DNA
Jedno od matky
Druhé od otce

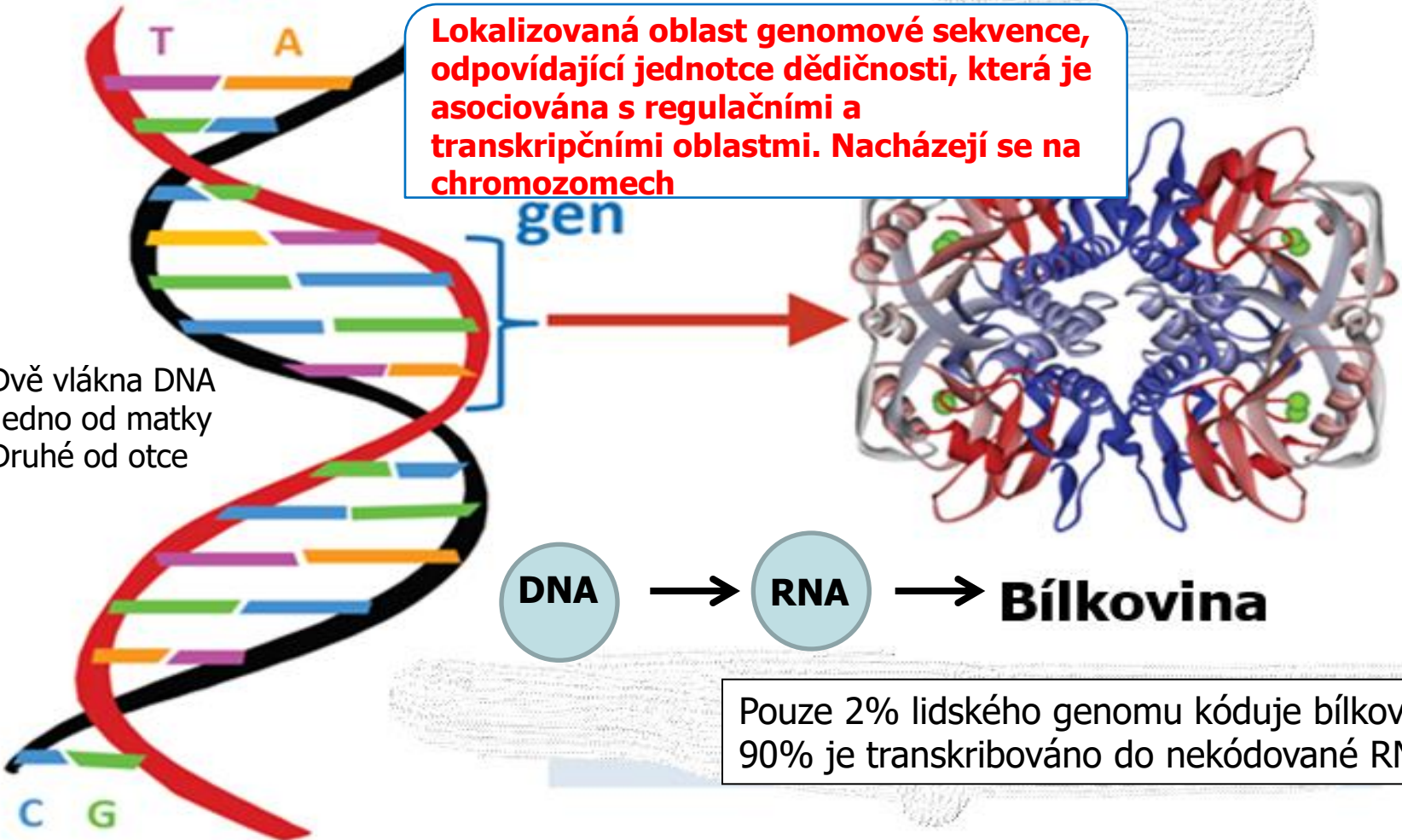
DNA

RNA

Bílkovina

Pouze 2% lidského genomu kóduje bílkoviny,
90% je transkribováno do nekódované RNA

Adenin(A) Cytosin(C) Guanin(G) Thymin(T)



Onkogen

Onkogen je gen, který způsobuje nádorové bujení. Vzniká poškozením původně správně fungujícího genu (protoonkogenu), který je součástí genomu zdravé buňky.

Neznámějšími protoonkogeny jsou: *ras*, *myc*, *brca1*.....

Jak může vzniknout onkogen?

- ✓ mutací
- ✓ zesílením exprese ,.....

Produktem jsou látky bílkovinné povahy, působící jako

- ✓ růstové faktory
- ✓ receptory,.....

Příklad: HER2

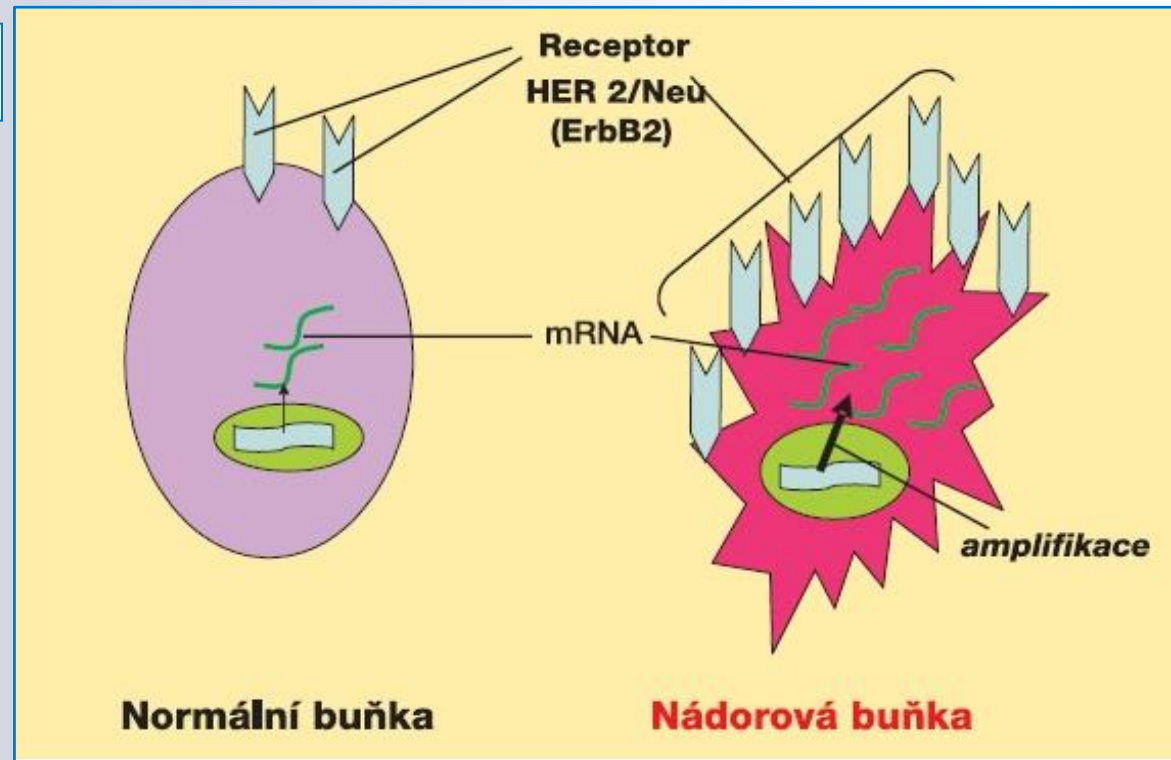
Human Epidermal growth factor Receptor-2

- HER2 onkogen spojený s funkcí abnormálního buněčného růstu
- Amplifikace HER2 genu nebo overexprese proteinu vede k aktivaci HER2 receptorů, které stimulují buněčný růst

Možnosti cílené protinádorové terapie Herceptin (Transtuzumab)

Herceptin = monoklonální protilátka, která kompetitivně inhibuje nadměrně exprimovaný EGF-receptor (erbB/HER2) vyskytující se asi u 25% ca mléčné žlázy

Anti-HER2 léčba



Proč vznikají nádorové buňky?

Dědičné nádory

Podstatou je nosičství **patogenní mutace** v některém z nádorových **predispozičních genů**.

Většinu doposud známých (>150) predispozičních genů tvoří **tumor supresorové geny**, jejichž proteinové produkty slouží především jako negativní regulátory dělení nebo přežívání buněk nebo jako proteiny účastnící se oprav genomové DNA.

Přítomnost vrozené mutace zvyšuje riziko vzniku nádorového procesu.

Dědičná predispozice k nádorům prsu a vaječnicků

Většina případů je způsobena **mutací** jednoho ze dvou **genů**, **BRCA1** (17.chromozom) nebo **BRCA2** (13.chromozom)
(*BRCA - breast cancer*)

V rodinách s mutací genu BRCA1 nebo BRCA2 mají ženy přenašečky mutace:

- 85% riziko onemocnět nádorem prsu (10x vyšší než má ostatní populace)
- 20% až 60% riziko nádorů vaječnicku (30x vyšší než ostatní populace)

Doporučení:

Včasné preventivní prohlídky, sledování CA125 a úprava životního stylu

Dědičná predispozice k nádorům kolorekta

Je známo pět genů, většina případů je způsobena **mutací** dvou **genů, MLH1** nebo **MLH2**

Pro přenašeče poškozeného genu je celoživotní riziko:

- onemocnění nádorem tlustého střeva 85% (14x větší riziko než má ostatní populace),
- nádorů dělohy (ženy) 30-40% (13x vyšší než má ostatní populace)

Mírně zvýšené riziko nádorů vaječníků, žaludku, tenkého střeva, močového traktu,...

Doporučení:

Zásady správné životosprávy, preventivní prohlídky, sledování CEA, Hb ve stolici

Současná léčba

- Chirurgický výkon
- Radioterapie
- Systémová terapie (chemoterapie, biologická nebo hormonální léčba)
- Snaha o individualizaci léčby

Jaký je význam stanovení TM?

Sledování efektu terapie (průběhu choroby)

Návrat choroby

Remise = vymizení příznaků choroby
(dočasné nebo trvalé)

Staging = určení stadia choroby

Upřesnění diagnózy

Podezření na reziduální nádor

Lze použít TM pro screening a primární diagnostiku?



U asymptomatických vyšetřovaných
Většina nádorových markerů není k
tomuto účelu zatím vhodná

Negativní nález neznamená nepřítomnost nádoru!

a naopak

Pozitivní nález neznamená přítomnost zhoubného nádoru!

Příklad

Využití TM u zhoubného nádoru prostaty

- Ca prostaty je druhým nejčastěji diagnostikovaným onemocněním u mužů po 50.roce života
- V průběhu roku onemocní více než 2 700 českých mužů a více než 1 300 pacientů s touto diagnózou ročně umírá
- Během posledních třiceti let se výskyt nových případů ztrojnásobil

PSA

(Prostatický specifický antigen)

- Fyziologicky syntetizován v epitelu prostaty u zdravých osob, ve zvýšené míře u nemocných s hyperplázií a s **ca prostaty**
- Glykoprotein (10% sacharidů), *působí jako serinová proteáza (enzym)*
- Vyskytuje se ve formě **komplexů** (PSA-AMG a PSA-ACT) a ve **volné formě** (FPSA)
AMG=alfa2-makroglobulin
ACT=alfa1-antichymotrypsin

PSA

(Prostatický specifický antigen)

Zvýšené hodnoty:

- ✓ Benigní hyperplázie prostaty (BHP) a
- ✓ **ca prostaty** = maligní hypertrofie prostaty

Nespecifické zvýšení:

Záněty prostaty (prostatitidy), mechanické dráždění prostaty (vyšetření „per rectum“, jízda na kole)

PSA

(Prostata specifický antigen)

Metody stanovení

- Referenční metoda: není k dispozici
- CRM: není k dispozici
- Ke standardizaci se zatím používá standard WHO 96/670
- Doporučené metody:

Imunoanalytické metody

Jaké jsou hodnoty PSA? Referenční rozmezí ?

Cut-off / diagnostický rozhodovací limit (diskriminační hodnota)

Je to hodnota výsledku laboratorní zkoušky, která má rozlišit jedince s přítomností choroby od jedinců bez její přítomnosti s danou:

Klinickou **senzitivitou a specificitou**

Prediktivní hodnotou

Věrohodností

Hodnota zvolená na bázi konsenzu odborníků

PSA

(Prostata specifický antigen)

Rozhodovací limit (cut-off)

<4,0 $\mu\text{g/l}$

nebo (?)

do 49 r **<2,5 $\mu\text{g/l}$**

do 59 r **<3,5 $\mu\text{g/l}$**

do 69 r **<4,5 $\mu\text{g/l}$**

nad 69 r **<6,5 $\mu\text{g/l}$**

Ideální stav

Rozhodovací limit

Četnost

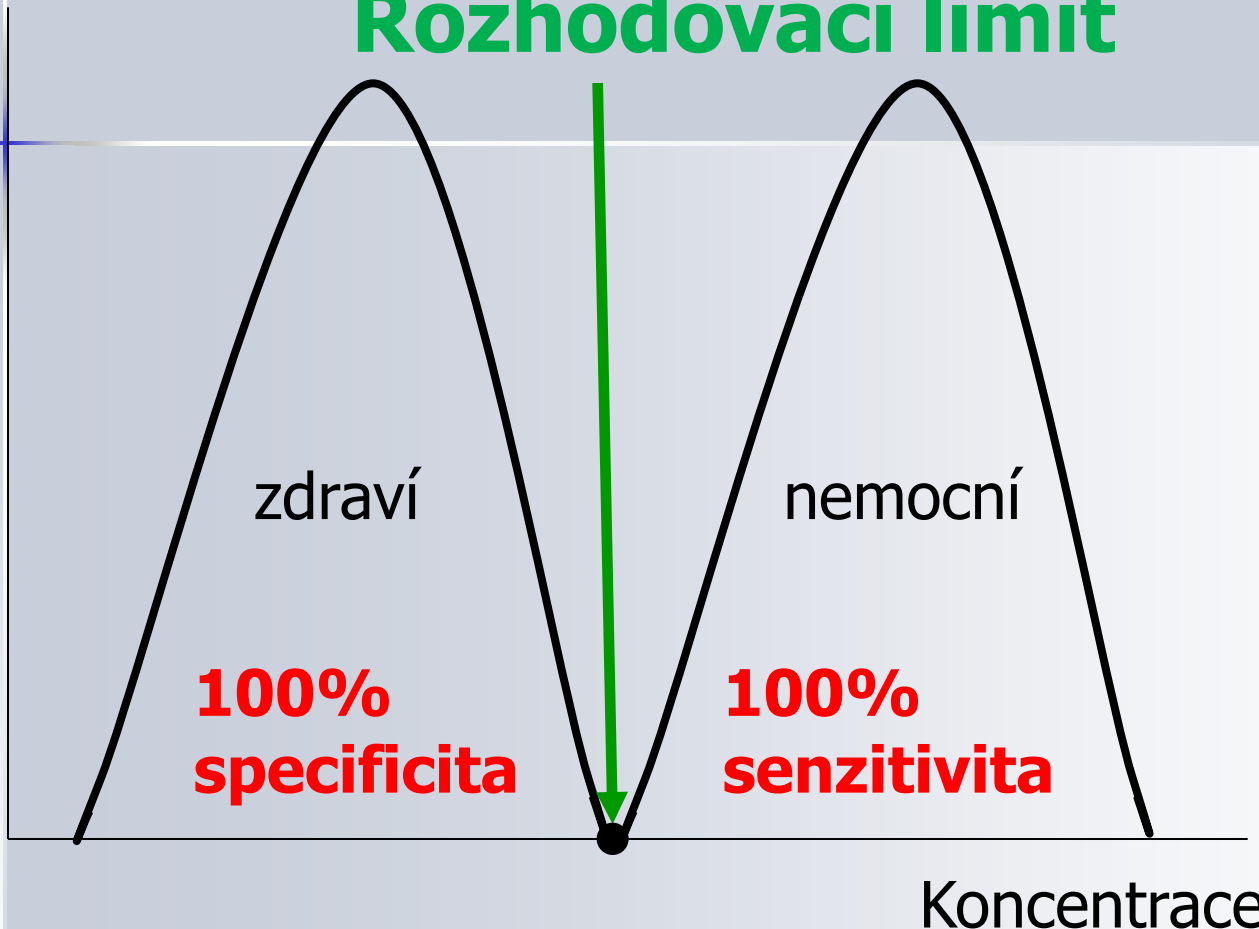
zdraví

**100%
specifická**

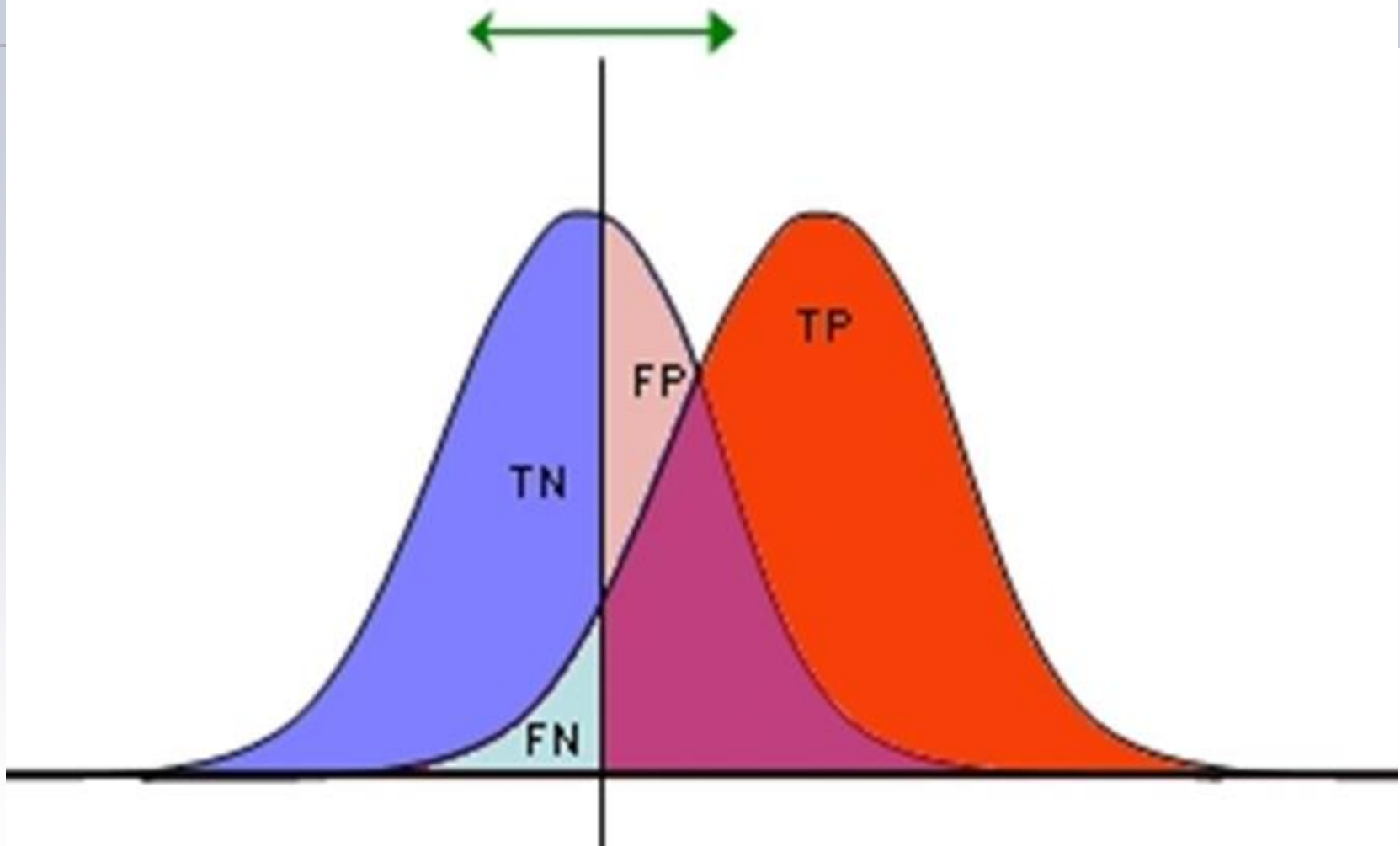
nemocní

**100%
senzitivita**

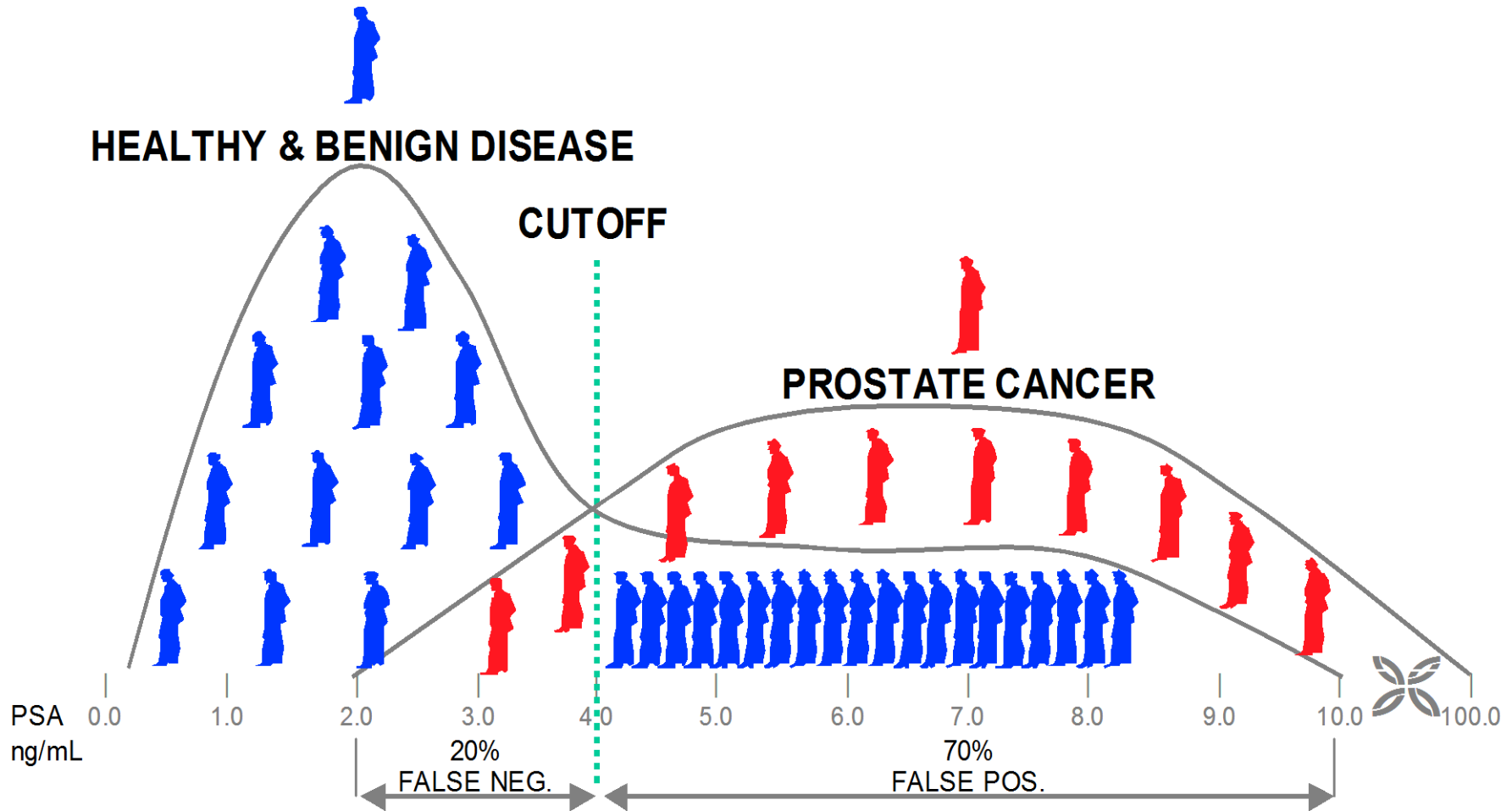
Koncentrace



Realita: smíšená populace



PSA - problém rozhodovacího limitu



Volný PSA (FPSA)

- Stanovení FPSA zvyšuje specificitu vyšetření pro „šedou zónu“ PSA, tj. hodnoty 4 až 10 µg/l
- **Výpočet: $(FPSA/PSA) \cdot 100$**
- 0-15% malignita
- 15-25% malignita i benigní hyperplazie
- nad 25% benigní hyperplazie

PSA – co říci na závěr

- Nelze stanovit žádnou hraniční hodnotu PSA, která by měla zároveň vysokou sensitivitu a vysokou specificitu při sledování výskytu karcinomu prostaty u zdravých mužů
- **Riziko karcinomu prostaty u mužů se spíše plynule zvyšuje při stoupajících hodnotách PSA**

Jak rozumíme

klinické (diagnostické) a analytické senzitivě a specificitě?

Analytická senzitivita – schopnost stanovit nízké koncentrace stanovovaného analytu

Analytická specificita – schopnost stanovit právě a jen konkrétní analyt

Klinická senzitivita (citlivost)

Udává procento správně pozitivních výsledků ze souboru nemocných.

Pravděpodobnost, že nemocný bude testem zachycen

Čím vyšší senzitivita, tím je méně falešně negativních výsledků.

$$\textit{Senzitivita}(\%) = \frac{\text{počet správně pozitivních výsledků}}{\text{celkový počet nemocných}} \times 100$$

Doporučení: >50%

Příklad: Senzitivita

1) Test má 95% senzitivitu

Co to znamená?

- ✓ Z 10 000 nemocných test označí 500 nemocných mylně za zdravé (FN, senzitivita)

2) Doporučení: Test má >50% senzitivitu

Co to znamená?

- ✓ Z 10 000 nemocných test označí 5 000 nemocných mylně za zdravé (FN, senzitivita)

Klinická specificita (specifičnost)

Udává procento správně negativních výsledků ze souboru zdravých.

Pravděpodobnost, že zdravý nebude testem zachycen

Čím vyšší specificita, tím je méně falešně pozitivních výsledků.

$$\textit{Specificita}(\%) = \frac{\text{počet správně negativních výsledků}}{\text{celkový počet zdravých}} \times 100$$

Doporučení: >95%

Příklad: Specificita

1) Test má 95% specificitu

Co to znamená?

- ✓ Z 10 000 zdravých označí test 500 zdravých mylně za nemocné (FP, specificita)

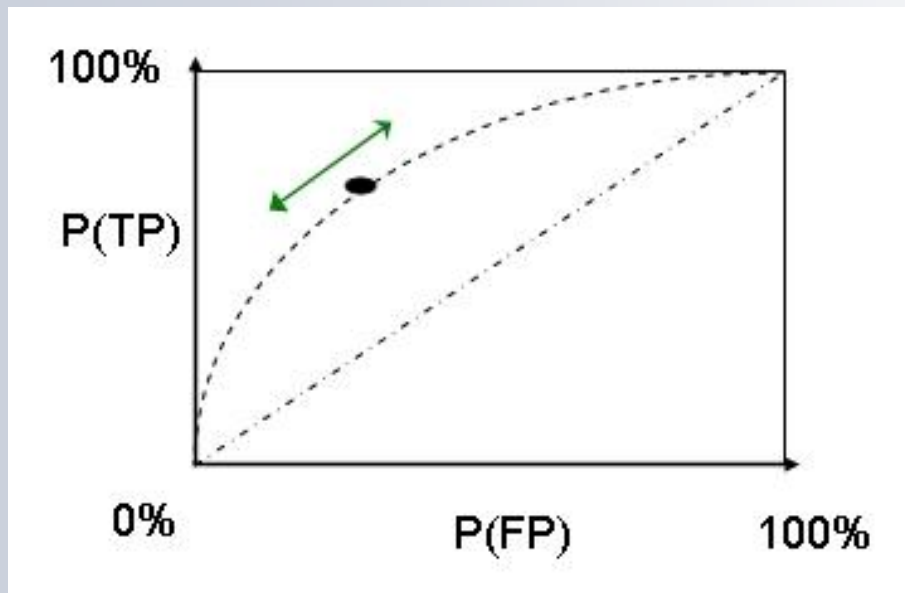
Vztah mezi klinickou
(diagnostickou) senzitivitou a
specificitou

ROC analýza a ROC křivka

Určení rozhodovacích limitů (cut-off)
a porovnávání alternativních testů.

ROC analýza a ROC křivka

- ✓ **ROC analýza** (*receiver operating characteristic analysis*) je statistický postup vyhodnocování signálů správné/falešné pozitivity a falešné/správné negativity.
- ✓ **ROC křivka** (*receiver operating characteristic curve*) obvykle znázorňuje vztah mezi senzitivitou a $(1 - \text{specifitou})$, tj. vztah mezi správnou pozitivitou a falešnou pozitivitou



Třídění tumorových markerů

(podle biologické funkce)

1. Onkofetální a onkoplacentární antigeny (CEA, AFP, hCG)

Onkofetální antigeny – látky vytvářené organismem ve fetálním období (po narození se tvoří jen v souvislosti s nějakým onemocněním, nejčastěji nádorem)

2. Karbohydrátové molekuly s epitopy rozpoznávané pomocí mAb

(CA=carbohydrate antigen,

CA125, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4)

3. Proliferační a diferenciační antigeny

(TPS, PSA, TK, CEA)

4. Hormony (hCG, ACTH, parathormon, kalcitonin)

5. Enzymy (NSE, TK, LD)

6. Specifické proteiny

ferritin, beta2-mikroglobulin,

monoklonální imunoglobuliny

volné lehké řetězce kapa a lambda

- 7. Receptory** (estrogenové, progesteronové, růstových hormonů)
- 8. Metabolity** (metanefriny, katecholaminy)
- 9. Onkogeny a onkoproteiny** (p53, BRCA1)

Preanalytická fáze

Pravidla pro odběr/výběr TM

- ✓ Typ TM je dán **lokality nádoru**
- ✓ **Frekvence** podle uvedených zásad (poločas, doporučené časování)
- ✓ Respektovat **doporučení odborných společností**
- ✓ Obvykle sérum, není-li vyžadováno jinak
- ✓ Nutná **kontrola preanalytických vlivů při odběru**

Zvýšené hodnoty můžeme nalézt také

U nemaligních onemocnění(hyperplázie prostaty-PSA)

Po vyšetřovacích zásazích(rektální vyšetření prostaty-PSA)

Po chirurgickém zákroku(CA 19-9, CA 125)

Po kontaminaci analyzovaného materiálu(sliny-SCCA)

Při akutní terapii(chemoterapie, radioterapie-TPS)

Interference (hemolýza-NSE)

Kouření (CEA), **těhotenství** (hCG)

Frekvence vyšetření TM

Před terapií – Chirurgický výkon, chemoterapie, radioterapie	výběr 1 – 2 NM
Po terapii	dle biologického poločasu: za 1 – 5 týdnů
Do 6 měsíců po terapii	1x měsíčně
6 - 12 měsíců po terapii	1x za 2 měsíce
12 - 18 měsíců po terapii	1x za 3 měsíce
Po 18 měsících	1x za 6 měsíců
Mimořádné vyšetření NM	při nejasném průběhu nemoci při nález 2. stoupající hladiny opakovat vyšetření do 1 měsíce

Biologický poločas (TM) v séru

Marker	Poločas	Marker	Poločas
CEA	14d	CA 125	4d
TPA	7d	PSA	2d
CA 15-3	7d	TK	2d
AFP	5d	hCG	1d
CA 19-9	5d	SCC	0,3h

Metody stanovení TM

1. Imunoanalytické metody

2. Metody molekulární biologie (techniky vyšetřující na úrovni genu, eventuálně proteomu)

3. Metody chemické

Stanovení enzymů

Metody chromatografické (hmotová spektrometrie)

Metody elektroforetické (vysokorozlišovací dvojrozměrná elektroforéza,..)

Další metody používané pro diagnostiku nádorů

- **Patologie** (histologie, cytologie, imunohistochemie)
- **Průtoková cytometrie**
- **Biofyzikální** (rtg, CT, Sono, PET)

Klasické sérové nádorové markery však zatím mají stále nenahraditelné místo

Standardizace imunoanalytických metod na stanovení TM je nízká

Příčiny

- ✓ Nízká specifita používaných protilátek, které jsou orientované proti nestejným epitopům
- ✓ Antigen existuje ve více izoformách
- ✓ Interference

Vyjadřování výsledků

Koncentrace TM v krvi jsou velmi nízké

Většina TM vykazuje heterogenitu

Neexistuje certifikovaný referenční materiál

Jednotky koncentrace:

- ✓ **Látkové množství (ug/l a ng/l)**
- ✓ **Biologická nebo imunologická aktivita (U/l, kU/l)**

Které změny hladin TM hodnotíme jako významné?

- ✓ **Bez terapie** (v klinické remisi)

Výrazný nárůst koncentrace ve třech následujících odběrech

- ✓ **Během terapie**

**Nárůst o $>25\%$ progrese onemocnění
pokles o $>50\%$ částečná remise**

- ✓ **Matematicko-statistické postupy**

Princip: **FDG-PET**

FDG (Fluorodeoxyglukóza)

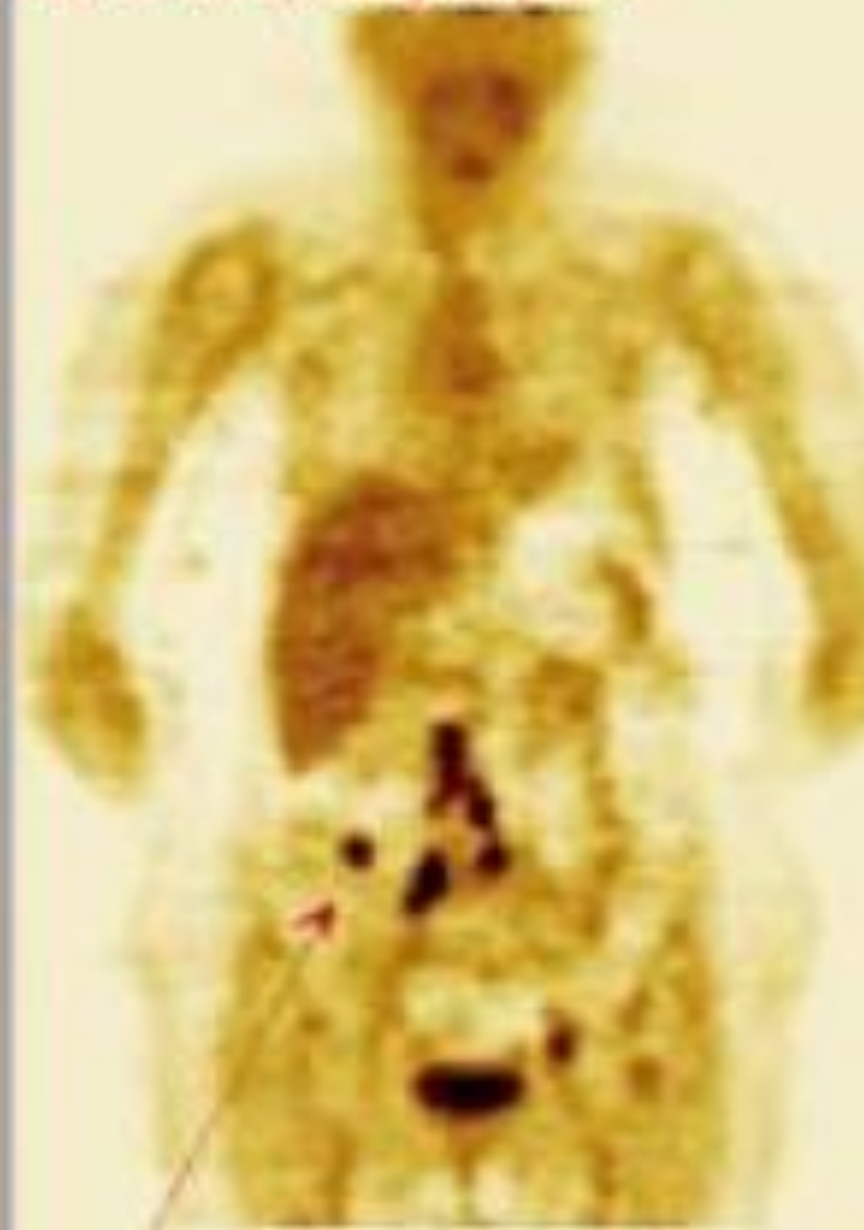
18F-deoxy-fluorglukóza

FDG je značená radionuklidem, rozpadajícím se za vzniku pozitronu

PET (Pozitronová Emisní Tomografie)

Nádorová buňka má při rychlém růstu velkou spotřebu glukózy
FDG je z injekční aplikaci do krve transportována do tkání jako glukóza, je fosforylována, ale nepodléhá následné defosforylaci a je tkáněmi vychytávána (fyziologicky akumulována mozkiem, částečně vylučována do moči)

ca. ovarii, st.p.oper.



meta ad c. peritonei

Onkofetální antigeny

➤ **CEA**

➤ **AFP**

CEA

(Karcinoembryonální antigen)

- Fyziologicky je syntetizován během embryonálního a fetálního období.
- Hlavním zdrojem je povrch sliznic převážně v gastrointestinálním traktu a v pankreatu.
- **Glykoprotein (50% sacharidů, 641 AK, Mr 180 000)**
- Různé molekulové varianty lišící se v glykosylaci, existuje >36 variant, ovlivňuje buněčnou adhezi

CEA

➤ *Zvýšené hodnoty:*

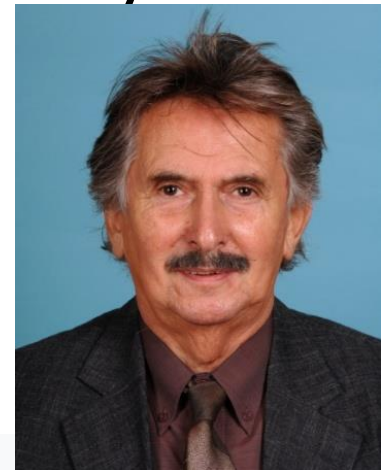
kolorektální ca, ca žaludku, ca pankreatu, ca plic, mléčné žlázy, jater, ...

➤ *Nespecifické zvýšení:*

hepatitida, jaterní cirhóza, pankreatitida, **kuřáci**, alkoholismus, zánětlivé střevní, plicní a žaludeční onemocnění, hepatitidy, autoimunní choroby

AFP (Alfa-1-fetoprotein)

- Syntetizován během vývoje plodu, mizí po porodu. Hlavním zdrojem je žloutkový vak, fetální játra a GIT.
- Glykoprotein (4% sacharidů, Mr 70 000) podobný albuminu, popsán 1963
- Různé molekulové varianty lišící se v glykosylaci
- Prof.MUDr. J. Masopust Dr.Sc.



AFP

- Součástí screeningu vrozených vývojových vad (v 2. trimestru) – ukazatel fyziologického vývoje těhotenství
- *Zvýšené hodnoty:*
 - primární ca jater, testes, ovaria, žaludek, pankreas
- *Nespecifické zvýšení:*
 - hepatitidy, fyziologicky v graviditě, fetální abnormality, alkoholismus, cirhóza a selhání jater

Karbohydrátové molekuly s epitopy rozpoznávané pomocí mAb

- **CA19-9** (také GI-CA, GI-MA)
- **CA15-3**
- **CA125**
- **CA72-4**

CA 19-9

- Izolován z buněk kolorektálního karcinomu hybridizační technologií
- Vyskytuje se jako glykoprotein ve tkáních (glykolipid) nebo v krvi (mucin) a sekretech
- Příbuzný antigenu krevní skupiny Lewis a/b
5-10% populace tento antigen netvoří
- Není nádorově ani orgánově specifický

CA 19-9

➤ *Zvýšené hodnoty:*

diferencované **ca pankreatu a žlučových cest,**

kolorektální ca, žaludek, játra

➤ *Nespecifické zvýšení:*

jaterní cirhóza, hepatitida, pankreatitida,
onemocnění žlučových cest, diabetes,..

CA15-3

- Glykoprotein diferenciačního typu produkován v dospělosti v epiteliálních buňkách vývodů mléčné žlázy, slinných žláz a bronchů
- **Zvýšené hodnoty: ca prsu,** ovaria, děložního čípku, prostaty, plic a kolorektálního karcinomu
- **Nespecifické zvýšení:**
benigní onemocnění prsu, jaterní cirhóza, plicní choroby, GIT, renální poruchy

CA125

- Glykoprotein s vysokým obsahem sacharidů, syntetizován především v epiteliálních buňkách u ca ovárií
- **Zvýšené hodnoty:**
 - ca vaječníků (ovárií)**, gynekologické tumory, ca plic, hepatocelulární karcinom
- **Nespecifické zvýšení:**
 - gravidita, gynekologické choroby, GIT, selhání ledvin, chronické onemocnění jater

HE 4

(Human Epididymal Protein 4)

Je produkován ve vysokých koncentracích u pacientek s ca vaječníků

CA 72-4

(tumor asociovaný antigen, TAG 72)

➤ Glykoprotein (mucinový komplex)

➤ Zvýšené hodnoty:

ca jícnu, GIT, **žaludku**, pankreatu, ovaria, střeva

➤ Nespecifické zvýšení:

choroby jater, ledvin, zánětlivá onemocnění, vředová choroba žaludku, GIT

Hormony a jejich metabolity

- Tyreoglobulin (TG)
- Kalcitonin
- ACTH
- Epinefrin a Norepinefrin
- hCG
- PTH
- Gastrin
- Prolaktin

Tyreoglobulin (Tg)

Glykoprotein (660 kDa)

- Uložen ve štítné žláze, kde působí jako **substrát pro tvorbu hormonů štítné žlázy**
- Produkován nejen benigními, ale i nádorově změněnými buňkami štítné žlázy
- Tumorový marker u pacientů s diferenciovanými **ca štítné žlázy** (1 až 1,5% všech zhoubných nádorů)

hCG

(Lidský choriogonadotropin)

➤ Glykoproteinový hormon tvořený podjednotkami alfa a beta (dimer), může docházet k disociaci na podjednotky, beta podjednotka může být štěpena na močový gonadotropinový peptid (beta-core fragment)

➤ Stanovuje se:

Celkový hCG (intaktní hormon-dimer+volná β -podjednotka)

intaktní hCG (bez volné β -podjednotky)

volná β -podjednotka

beta-core fragment

hCG

➤ Syntetizován placentou ihned po početí

➤ Nespecifické zvýšení:

Fyziologicky v těhotenství (hCG tlumí funkci T-lymfocytů a tím podporuje imunotoleranci matky vůči plodu)

cysty ovarií, myomy

➤ Zvýšené hodnoty:

Choriokarcinom, ca testes, ca ovarií

Proliferační a diferenciační antigeny

- **PSA**
- **TK**

Fragmenty cytokeratinů

- **TPS**
- **CYFRA21-1**

TK (Thymidinkináza)

- Enzym podílející se na syntéze DNA, umožňuje syntézu DNA náhradní cestou, **thymidin + ATP → thymidinmonofosfát**
(ATP:thymidin-5-fosfotransferáza)

ukazatel buněčné proliferace

- 2 izoenzymy: TK1 (fetální) v séru 95%
TK2 („dospělý“)

TK (Thymidinkináza)

➤ Zvýšené hodnoty:

hematoonkologické malignity (akutní leukémie a nehodgkinské lymfomy),
ca plic, prsu, kůže

➤ Nespecifické zvýšení:

nemaligní plicní onemocnění, virové choroby,
revmatické choroby, léčba některými cytostatiky
(MTX), deficit vitamínu B₁₂

TPS

(Tkáňový polypeptidový **specifický** antigen)

- Antigen odpovídající rozpustným fragmentům cytokeratinů 8 a 18
- Marker **proliferační aktivity** nádorových buněk
- Zvýšení:
ca ledvin, **močový měchýř**, plíce, prsa
- Nespecifické zvýšení:
infekce, choroby jater, ozařování

CYFRA 21-1

(Solubilní fragment cytokeratinu 19)

- Vzniká v epiteliálních buňkách skvamózního (epidermoidního) typu
- **Zvýšení:**
 - ca plic**, močového měchýře, cervix, žaludku, pankreatu, prostaty, hlavy a krku
- **Nespecifické zvýšení:**
 - zánětlivá plicní onemocnění, infekce, TBC,...

Enzymy

- LD (laktátdehydrogenáza)
- **NSE** (nespecifická enoláza)
- PSA (prostatický specifický antigen)
- TK (thymidinkináza)
- Tumor M2-PK (izoenzym pyruvátkinázy)

NSE

(Neuronspecifická enoláza)

- Cytoplazmatický, glykolytický **izoenzym enolázy** (katalyzuje přeměnu 2-fosfoglycerátu na fosfoenolpyruvát)
- Vyskytuje se jako dimer ($\alpha\gamma$ a $\gamma\gamma$)
- **Fyziologicky** je produkován v nervové a plicní tkáni vyvíjejícího se plodu, v dospělosti v různých strukturách neuroendokrinního původu

NSE

➤ *Zvýšené hodnoty:*

malobuněčný **plicní karcinom** (SCLC),
nádory mozku (**neuroblastomy**) a
neuroendokrinního systému
(feochromocytom)

➤ *Nespecificky zvýšené hodnoty:*

- nemaligní plicní onemocnění,
jaterní choroby, **hemolýza !**, zranění
mozku

BALP

(Kostní izoenzym alkalické fosfatázy)

- Zvýšená koncentrace/aktivita:
 - osteosarkom
 - osteoplastické metastázy do kostí

LD

(Laktátdehydrogenáza)

Cytoplasmatický enzym, který katalyzuje reakci anaerobní glykolýzy, to vysvětluje přítomnost LD ve všech tkáních ($\text{pyruvát} + \text{NADH} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{laktát} + \text{NAD}^+$)

Zvýšení jeho aktivity v krvi není orgánově specifické → stanovení dnes **slouží spíše k vyloučení onemocnění**

Doplňkový marker pro monitorování nemocných s nehodgkinskými lymfomy, leukémií, i dalších nádorů

Bílkoviny v krevním séru

- Feritin
- B2M (Beta-2-mikroglobulin)
- Monoklonální imunoglobuliny

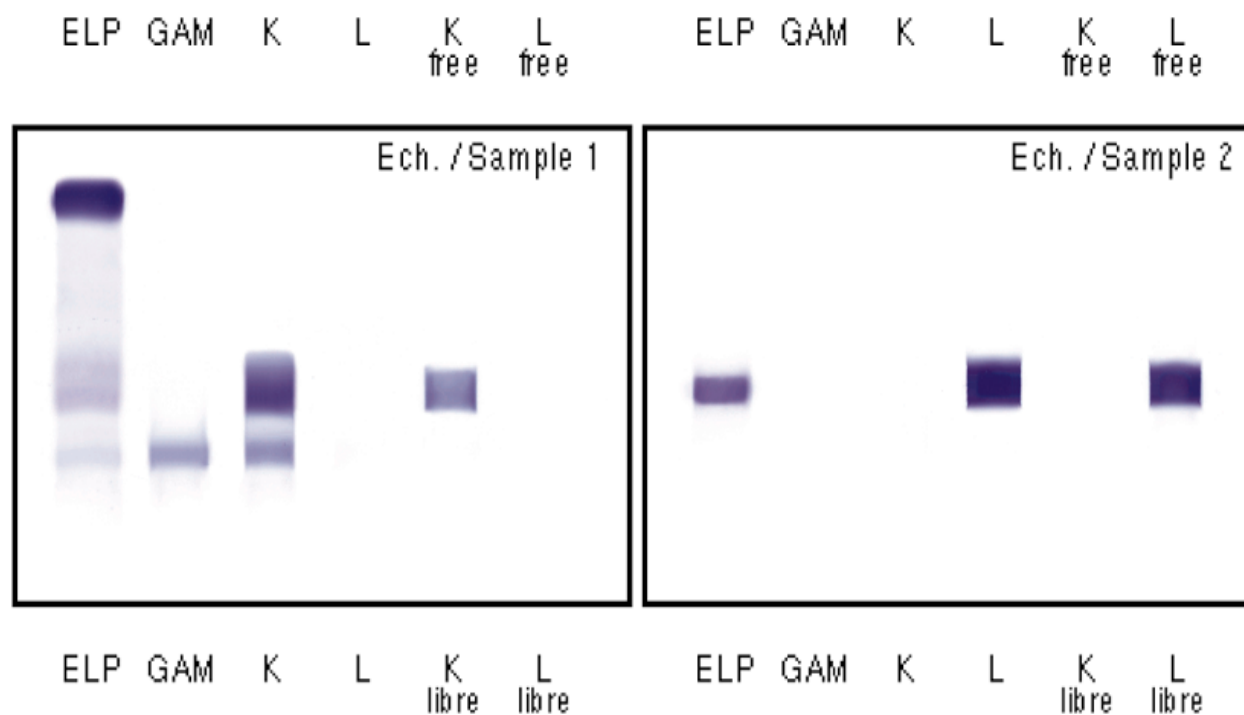
Monoklonální imunoglobuliny

➤ Paraproteiny

Abnormální imunoglobuliny produkovány proliferujícím klonem plazmatických buněk, případně B-lymfocytů

➤ Volné lehké řetězce

(Bence-Jonesova bílkovina v moči)



Další TM

- SCCA (Antigen karcinomu skvamózních buněk)
- S-100B
- Chromogranin A (CgA)

S-100 beta

- Poprvé popsán v centrálním nervovém systému, skládá se z podjednotek α a β .
- Zvýšené hodnoty:
 - Maligní **melanomy**
- Nespecifické zvýšení:
akutní poškození mozku, kostní zlomeniny, záněty a infekce

Chromogranin A (CgA)

- Kyselý glykoprotein vyskytující se v neuroendokrinních tkáních
- Zvýšené hodnoty:
 - neuroendokrinní malignity
- Nespecifické zvýšení:
terapie kortikoidy, ledvinné a jaterní choroby

Závěr

Testy na zmutovanou sérovou/plazmatickou DNA v kombinaci se známými tumorovými markery, by mohly v budoucnu odhalit formy nádorového onemocnění včas

(Genetické predispoziční DNA testy)

Současné nádorové markery nelze přeceňovat, ale ani zatracovat