

# Nádorové markery

**MUDr. Michaela Králíková**  
**Biochemický ústav LF MU**  
**E-mail: [mkralik@med.muni.cz](mailto:mkralik@med.muni.cz)**

- **Definujte pojem nádorový marker!**
- **Jak se nádorový marker liší od látek produkovaných organismem za fyziologických podmínek?**

- **Definujte pojem nádorový marker!**
- **Jak se nádorový marker liší od látek produkovaných organismem za fyziologických podmínek?**





**látku produkovanou maligními  
bunškami nebo organismem  
jako odpověď na nádorové  
bujení**

# Nádorové markery

- **antigeny lokalizované na povrchu biomembrán, enzymy, fragmenty cytoplazmatických struktur uvolňované při zániku buňky do okolí ad.**
- **prokázat je lze v tělních tekutinách (krev, moč) nebo přímo v nádorové tkáni**

- **Definujte pojem nádorový marker!**
- **Jak se nádorový marker liší od látek produkovaných organismem za fyziologických podmínek?**



- **kvalitativně - jsou nádorově specifické, normální buňky je neprodukují**
- **kvantitativně - s nádory asociované, jsou přítomny i u normálních buněk, u tumoru vzestup hladiny**

# Ideální tumor marker by měl splňovat tato kritéria:

- je produkován pouze u maligních onemocnění
- je orgánově specifický
- v biologických tekutinách je přítomen ve vysokých koncentracích (dostatečná senzitivita)
- jeho hladina koreluje s velikostí tumoru
- se stadiem choroby
- s prognózou
- s efektem léčby
- umožňuje průkaz zbytkové nádorové tkáně
  
- *V současné době takovýto ideální marker není znám.*



# Orgánová specifita

- **při vyšetření jednoho izolovaného markeru nízká**
- **zvýšit ji lze především kombinací více nádorových markerů**
- **u jednotlivých malignit pak rozlišujeme markery hlavní, vedlejší a doplňkové**

# ***Hlavní marker***

- **marker první volby s vysokou senzitivitou a specifitou pro daný druh nádoru**
- **Ize i více hlavních markerů pro jeden typ nádoru**

# ***Vedlejší marker***

- **marker 2. volby**
- **většinou stanovujeme paralelně s hlavním**
- **senzitivita a specifita pro daný tumor menší, ale v kombinaci s hlavním markerem zvýší záchyt tumoru**

# ***Doplňkový marker***

- **většinou nízká senzitivita a specifita pro detekci maligního onemocnění, ale**
- **je vysoce specifický pro konkrétní orgán**
- **vysoká pozitivita také signálem generalizace onemocnění**

# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **podle průkazu**
- **podle chemické struktury**
- **podle funkce**
- **podle orgánové specifity**

# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **podle průkazu**
- **podle chemické struktury**
- **podle funkce**
- **podle orgánové specifity**



- ***humorální*** - průkaz v tělních tekutinách
- ***celulární*** - průkaz histochemicky přímo v nádorové tkáni

# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **podle průkazu**
- **podle chemické struktury**
- **podle funkce**
- **podle orgánové specifity**





- **glykoproteiny**
- **cukerné determinanty glykoproteinů**
- **sacharidy**
- **glykolipidy**
- **polypeptidy**
- **imunoglobuliny**
- **polyaminy**

# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **podle průkazu**
- **podle chemické struktury**
- **podle funkce**
- **podle orgánové specifity**



- **onkofetální antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **receptory**
- **ostatní**

- **onkofetální antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **receptory**
- **ostatní**



# Onkofetální antigeny

- **látky vyskytující se ve vysokých koncentracích u plodu (na povrchu diferencujících se buněk) a při přítomnosti nádorového onemocnění u dospělých**
- **u zdravých dospělých osob hladina velmi nízká**
- **hladina koreluje s velikostí nádorové masy**
- **stanovení má význam hlavně pro určení prognózy a kontrolu léčby**
- **většina tumor markerů**
  
- **př.: CEA, AFP, hCG, CA 15-3, CA 19-9, CA 50, CA 72-4, CA 125**

- **onkofetální antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **receptory**
- **ostatní**



# Enzymy

- můžeme je rozdělit na dvě skupiny:
  1. **enzymy uplatňující se hlavně při buněčném dělení**  
Jejich hladina je při nadměrné proliferaci výrazně zvýšená, proto se uplatňují při určování prognózy a stadia choroby.
  2. **enzymy vyskytující se i ve zdravé tkáni, kde plní své biologické funkce**  
Jsou většinou vysoce orgánově specifické, proto je používáme k určení primární lokalizace nádoru.
- **př.: 1) TK, 2) NSE, LD, PAP, PSA**

- **onkofetální antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **receptory**
- **ostatní**





# Hormony

- 1. produkovány endokrinními buňkami samotnými (např. kalcitonin u medulárního Ca štítné žlázy) nebo**
  - 2. ektopicky (hCG u malobuněčného Ca plic)**
- používáme ke kontrole účinnosti léčby**
  - př.: ACTH, ADH, PTH, hCG, kalcitonin, prolaktin**

- **onkofetální antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **receptory**
- **ostatní**



# Receptory

- **celulární markery**
- **stanovení u hormonálně aktivních nádorů**
- **důležité pro volbu a kontrolu léčby a pro určení prognózy**
- **př.: estrogenové, progesteronové rec.**

- **onkofetální antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **receptory**
- **ostatní**



# Ostatní

- 1. tkáněmi produkované látky, které nelze zařadit do žádné z předchozích skupin**
  - 2. látky produkované organismem nespecificky v reakci na přítomnost malignity**
- př.: 1) TPA, TPS, CYFRA 21-1, 2) feritin,  $\beta_2$ -mikroglobulin, imunoglobuliny**

# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **podle průkazu**
- **podle chemické struktury**
- **podle funkce**
- **podle orgánové specifity**



- **dobrá:** **kalcitonin** - medulární Ca tyroidey  
**PSA/PAP** - Ca prostaty  
**NSE** - malobuněčný Ca plic  
**hCG** - Tu ze zárodečných buněk  
**AFP** - primární Ca jater, Tu ze zárodečných buněk
- **relativně dobrá:** **CA 19-9** - Ca pankreatu  
**CA 125** - ovariální Ca  
**CA 15-3** - mammární Ca
- **relativně malá:** **CEA, TPA**

# INDIKACE K VYŠETŘENÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **screening**
- **primární diagnostika a dif. dg.**
- **staging**
- **monitoring**
- **prognóza**
- **sledování účinnosti protinádorové léčby**



- **screening** - většina Tu markerů nevhodná.  
Omezeně lze použít u rizikových skupin:  
AFP u jaterní cirhózy,  
kalcitonin v rodinách s MEN sy,  
paraprotein pro vyloučení myelomu,  
PSA u mužů nad 50 let pro vyloučení Ca  
prostaty.
- **primární diagnostika a dif. dg.** -  
vhodné

- **staging** - vhodné. Vysoká hodnota může upozornit na špatně stanovené nižší stadium nemoci.
- **monitoring** - sledování průběhu choroby - největší uplatnění Tu markerů
- **prognóza** - vhodné. Vysoké hodnoty ukazují pokročilé stadium choroby.
- **sledování účinnosti protinádorové léčby** - značný význam

# Marker

- Charakteristika
- Příklady zvýšení: \*u „typické“ malignity  
\*u „méně typické“ malignity  
\*u nemaligních onemocnění  
\*u jiných stavů
- Indikace vyšetření (In)
- Referenční rozmezí

# **CEA**

## **(karcinoembryonální antigen)**

- **onkofetální glykoprotein vyskytující se především v epitelu GIT, bronchů a prsní žlázy**
- **↑:**
  - \*Ca GIT, pankreatu, plic, prsu**
  - \*Ca vaječníků, dělohy, prostaty**
  - \*chronické selhání ledvin, jater, nespecifické střevní záněty, TBC, autoimunitní choroby ad.**
  - \*kuřáci**
- **In: kontrola léčby kolorektálního Ca a Ca prsu, určení prognózy kolorektálního Ca, dif.dg. ovariálních tumorů**
- **≤ 4,6 IU/ml nebo < 5 ng/ml**

# AFP

## ( $\alpha$ 1-fetoprotein)

- onkofetální protein produkováný žloutkovým vágkem a játry plodu
- ↑: \*primární Ca jater (kromě anaplastického), metastázy jiných malignit do jater, germinální Tu
  - \*Ca GIT, pankreatu, prsu, bronchů
  - \*jaterní cirhóza, hepatitida, chronické renální selhání
  - \*Downův sy a rozštěpy neurální trubice v graviditě
- In: dg a monitoring primárního Ca jater a germinálních Tu, monitorování HbsAg a antiHCV pozitivních pacientů
- $\leq 10$  IU/ml

# **hCG**

## **(lidský choriový gonadotropin)**

- **glykoprotein tvořený trofoblastickými buňkami placenty. Skládá se z  $\alpha$  a  $\beta$  podjednotky, stanovuje se  $\beta$ -podjednotka.**
- **↑: \*mola hydatidosa, chorioCa, Ca testes, ovarií  
\*malobuněčný Ca plic, Ca GIT, jater, ledvin, prsu  
\*ovariální cysta  
\*těhotenství (FYZIOLOGICKY), menopauza**
- **In: dg a monitoring moly a nádorů germinativního původu**
- **$\leq 5$  U/l mimo graviditu ( $\beta$ hCG)**

# **CA 15-3**

## **(carbohydrate antigen 15-3)**

- glykoprotein, u plodu se vyskytuje v buňkách bronchů a jater, u dospělých v buňkách mléčné žlázy
- ↑: \*Ca prsu, bronchogenní Ca  
\*Ca jater, žaludku, pankreatu, ovarií, dělohy, prostaty  
\*chronická onemocnění výše zmíněných orgánů, AIDS, revmatická onemocnění  
\*těhotenství (fyziologicky)
- In: monitoring Ca prsu
- ≤ 28 U/ml

# CA 19-9

## (carbohydrate antigen 19-9)

- glykoprotein fetálního epitelu GIT, pankreatu a jater, u dospělých je velice omezeně produkován epitelem bronchů a GIT
- ↑: \*Ca pankreatu  
\*Ca žlučníku a žlučových cest, jater, GIT; prsu, dělohy, ovarií  
\*onemocnění žlučových cest a jater
- In: monitoring Ca pankreatu, kolorektálního Ca, dg a monitoring Ca žlučníku, žlučových cest a jater
- ≤ 37 U/ml



# **CA 50**

## **(carbohydrate antigen 50)**

- **mucin epitelu žaludku, žlučníku a pankreatu**
- **↑: \*Ca jícnu, žaludku, pankreatu, žlučových cest, kolorektální Ca**  
**\*Ca ovarií, jater, dělohy, prsu, plic**
- **In: monitoring Ca pankreatu, kolorektálního, žaludku a ovarií**
- **≤ 25 U/ml**

# **CA 72-4**

## **(carbohydrate antigen 72-4)**

- **glykoprotein produkovaný epitelem jícnu, žaludku a pankreatu plodu, v malé míře též dospělých**
- **↑: \*Ca jícnu, žaludku, ovarií  
\*Ca pankreatu, dělohy, tlustého střeva, plic (NSCLC)  
\*cirhóza, vředová choroba žaludku, záněty GIT, akutní pankreatitida**
- **In: monitoring Ca žaludku a ovarií**
- **≤ 5 U/ml**

# **CA 125**

## **(carbohydrate antigen 125)**

- glykoprotein epitelu dýchacích a trávicích cest plodu i dospělých
- ↑: \*Ca ovarií, kolorektální  
\*Ca dělohy, prsu, pankreatu, jater, žaludku, plic  
\*benigní onemocnění ovarií a endometria, hepatitida, ikterus, pankreatitida  
\*těhotenství a v mateřském mléce (fyziologicky)
- In: dg a monitoring léčby Ca ovarií a kolorektálního Ca  
doplňkový marker u Ca pankreatu
- ≤ 35 U/ml

# **TK**

## **(thymidinkináza)**

- **enzym syntézy DNA (thymidin → thymidinmonofosfát)**
- **↑: \*hematologické malignity**
  - \*Ca plic, prsu, prostaty, testes, kolorektální, močového měchýře**
  - \*psoriáza, virózy, sarkoidóza, kolagenózy, revmatická onemocnění, perniciózní a megaloblastická anémie**
- **In: dg a monitoring hemoblastóz a lymfomů**  
**doplňkový marker u všech nádorových diagnóz**  
**pro určení stupně proliferace**

# NSE

## (neuron specifická enoláza)

- enzym glykolýzy (2-fosfoglycerát → fosfoenolpyruvát), výskyt v neuro-endokrinních strukturách
- ↑: \*Tu neuroektodermového původu (neuroblastom, meduloblastom, retinoblastom), neuroendokrinního původu (malobuněčný plicní Ca, medulární Ca tyroidey, karcinoid, feochromocytom)  
\*seminom, Ca ledvin  
\*choroby plic a jater, renální selhání
- In: dg a monitoring malobuněčného Ca plic aj. neuroendokrinních a neuroektodermálních nádorů doplňkový marker pro dg seminomu
- < 15 µg/l

# LD

## (laktátdehydrogenáza)

- enzym glykolýzy (laktát  $\leftrightarrow$  pyruvát). Vyšetření je velmi nespecifické. Hladina koreluje s velikostí nádorové masy.
- ↑: \*hematologické malignity, zvláště akutní leukemie, non-hodgkinský lymfom  
\* ostatní nádory  
\*↑ izoenzymu LD<sub>5</sub> spojeno s jaterními metastázami.  
\* srdeční selhání, hypotyreóza, anémie, onemocnění plic, jater (izoenzymy)
- In: monitoring léčby akutní leukemie, non-hodgkinského lymfomu, testikulárního Ca a Ewingova Sa
- ♂ 3,3-7,5  $\mu$ kat/l, ♀ 3,3-6,3  $\mu$ kat/l

# **PAP**

## **(prostatická kyselá fosfatáza)**

- **enzym s pH optimem 5-6, při pH > 7 je značně nestálá, odběr provádíme do ledem obložené zkumavky a po oddělení plazmy ihned okyselíme**
- **↑: \*Ca prostaty (zvláště metastazující)  
\*testikulární Ca, osteogenní Sa, kostní metastázy MM aj. malignit, leukemie, non-hodgkinský lymfom  
\*benigní hyperplázie prostaty, osteoporóza, hyperparatyreóza, plicní embolie**
- **In: screening, dg a monitoring léčby Ca prostaty, kontrola po radikální prostatektomii, monitorování hyperplázie prostaty**

# **(f)PSA**

## **((volný) prostatický specifický antigen)**

- **specifický produkt zdravé i maligně transformované tkáně prostaty**
- **↑: \*Ca prostaty  
\*Ca kolorektální, plic, prsu, nadledvin, jater  
\*jiná postižení prostaty (zánět, ben. hyperplázie)**
- **In: screening, dg a monitoring léčby Ca prostaty,  
kontrola po radikální prostatektomii, monitorování  
hyperplázie prostaty**
- **PSA  $\leq$  1,7  $\mu\text{g/l}$ , f PSA 0,05-0,25  $\mu\text{g/l}$ ,  
supersenzitivní PSA  $\leq$  1,5  $\mu\text{g/l}$**



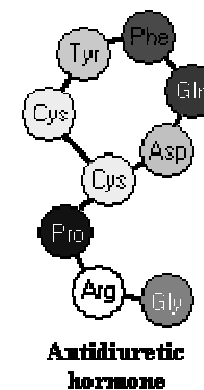
# **ACTH**

## **(adrenokortikotropní hormon)**

- **hormon předního laloku hypofýzy, stimuluje sekreci glukokortikoidů. Jeho sekrece stimulována kortikotropin-releasing hormonem hypotalamu.**
- **↑: \*nádory hypofýzy  
\*ektopická tvorba: SCLC, Ca pankreatu, prsu, GIT**
- **< 60 pg/ml  
cirkadiální rytmus s maximem brzy ráno**

# ADH (antidiuretický hormon)

- peptidový (9 AK) hormon zadního laloku hypofýzy. Vazbou a stimulací inserce aquaporinů do membrány distálních a sběrných kanálků umožňuje reabsorpci vody zpět do cirkulace.
- ↑: \*SCLC, adenoCa plic  
\*pneumonie, porfyrie
- 2-8 ng/l



# **PTH**

## **(parathormon)**

- **peptidový (84 AK) hormon tvořený na ribosomech příštítných tělísek. Syntéza a exkrece řízeny kalcemií. Účinky PTH směřují k jejímu zvýšení: aktivace osteoklastů, zvýšení resorpce  $\text{Ca}^{++}$  v ledvinách a zvýšení vstřebávání  $\text{Ca}^{++}$  střevem stimulací tvorby D-hormonu v ledvinách.**
- **↑: \*Tu příštítných tělísek  
\*sekundární a primární hyperparatyreóza**
- **10 – 65 ng/l, 1,3-7,6 pmol/l**

# Kalcitonin

- **Peptidový (32 AK) hormon produkovaný parafolikulárními buňkami štítné žlázy. Potlačuje uvolňování  $\text{Ca}^{++}$  z kostí inhibicí osteoklastů.**
- **↑: medulární Ca tyroidey  
Ca plic, prsu, ledvin, jater, karcinoid**
- **In: monitoring medulárního Ca tyroidey, záchyt metastáz**
- **$\leq 19$  ng/l**

# Prolaktin

- peptidový (198 AK) hormon produkováný eosinofilními buňkami předního laloku hypofýzy. Sekrece stimulována TRH a inhibována dopaminem. V prsu stimuluje lobuloalveolární růst a laktaci.
- ↑: \*prolaktinom  
\* Ca prostaty, prsu
- muži 3 – 7,2 µg/l  
ženy netěhotné 2,8 - 16 µg/l  
ženy těhotné ≤ 600 µg/l  
cirkadiánní rytmus s maximem brzy ráno u obou pohlaví

# **TPA, TPS (tkáňový polypeptidický (specifický) antigen)**

- **nespecifické fragmenty cytokeratinů tvořené normálními i nádorovými buňkami, ve zvýšené míře při nárůstu proliferační aktivity**
- **↑: \*Ca prsu, žlučníku, GIT, plic, ledvin  
\*Ca jater, pankreatu, varlat, prostaty, štítné žlázy, ovarií, Tu orofaciální oblasti  
\*hepatitida, jaterní cirhóza, DM, revmatická onemocnění**
- **In: monitoring Tu prsu, GIT, močového měchýře (vyš. moči)**
- **≤ 85 U/l**

# **SCC**

## **(secretory component, squamous cell carcinoma antigen)**

- glykoproteinový receptor pro polymerní Ig (hl. IgA) lokalizovaný v bazolaterální PM slizničních buněk
- ↑: \*Ca plic, děložního čípku, vaginy, vulvy, jícnu, hlavy, krku
  - \*Ca endometria, prsu
  - \*onemocnění plic, jaterní a renální selhání
  - \*těhotenství (fyziologicky)
- In: monitorování nádorů orofaciální oblasti, plic a genitálu
- $\leq 1,5 \mu\text{g/l}$

# CYFRA 21-1

- fragment cytokeratinu, podobně jako TPA a TPS. Výskyt v buňkách plicní tkáně, dělohy a GIT. Slouží jako ukazatel degradace maligních tkání a nekrózy.
- ↑: \*nemalobuněčný Ca plic  
\*Ca čípku, prsu, močového měchýře, ovaria, jícnu, rekta  
\*cirhóza, astma, TBC aj. respirační infekty, chronické renální selhání
- In: monitorování Ca čípku a plic
- $\leq 3,3 \mu\text{g/l}$



# Feritin

- zásobní protein obsahující železo ( $\text{Fe}^{3+}$ )
- ↑: \*akutní leukemie, m. Hodgkin, melanom, neuroblastom, hepatom  
\*akutní hepatitida a nekróza jaterních buněk, záněty (pozitivní RAF)
- In: monitoring Hodgkinova lymfomu a melanomu
- muži 48 - 708 pmol/l  
ženy 20 - 640 pmol/l

# $\beta_2$ -mikroglobulin

- součást HLA 1. třídy, napomáhá funkci Tc . Fyziologická produkce je nejintenzivnější v B-lymfocytech a plazmocytech.
- ↑: \*leukemie, lymfomy, mnohočetný myelom  
\*záněty, chronické choroby ledvin a jater  
\*po chemo- a aktinoterapii
- In: dg MM, volba cílené léčby u CLL
- 1-2,3 mg/l

# Katepsiny

- **lyzomální proteinázy, které se podílejí na degradaci pojivové tkáně a buněčných membrán, čímž usnadňují progresi nádoru a tvorbu metastáz**
- **Katepsin B**      **↑: Ca mammae, ovaria, kolorektálního, žaludku, laryngu**
- **Katepsin H**      **↑: Ca mammae, plic, hlavy a krku, hlavně při progresi a metastázách**
- **Katepsin D**      **↑: adenoCa mammae**

# Relativní počet vyšetření vybraných nádorových markerů

