

Nádorové markery

MUDr. Michaela Králíková
Biochemický ústav LF MU
E-mail: 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?





**látka produkováaná maligními
buňkami (markery s nádorem
asociované) nebo organismem
(markery indukované) 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 (adultní) 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

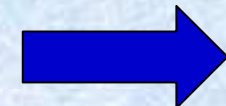
- podle průkazu
- **podle chemické struktury**
- podle funkce
- podle orgánové specifity



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

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



- **onkofetální antigeny**
- **onkoplacentární antigeny**
- **enzymy**
- **hormony**
- **sérové bílkoviny**
- **receptory**
- **ostatní**

- **onkofetální antigeny**
- onkoplacentární antigeny
- enzymy
- hormony
- sérové bílkoviny
- 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**

- **př.: CEA, AFP, CA, CYFRA 21-1, SCC, MCA, MSA, TATI**

- onkofetální antigeny
- **onkoplacentární antigeny**
- enzymy
- hormony
- sérové bílkoviny
- receptory
- ostatní



Onkoplacentární antigeny

- **produkovány trofoblastickými buňkami placenty v těhotenství i za patologických podmínek a také některými germinativními Tu jako známka nádorové dediferenciace.**
- **↑ hladina svědčí o ↑ malignitě Tu a potenciálu tvořit metastázy**
- **př.: hCG, SP-1**

- onkofetální antigeny
- onkoplacentární antigeny
- **enzymy**
- hormony
- sérové bílkoviny
- 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) PSA, NSE, izoenzymy LD, ALP**

- onkofetální antigeny
- onkoplacentární antigeny
- enzymy
- **hormony**
- sérové bílkoviny
- receptory
- ostatní



Hormony

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

- onkofetální antigeny
- onkoplacentární antigeny
- enzymy
- hormony
- **sérové bílkoviny**
- receptory
- ostatní



Sérové bílkoviny

- **produkovány buď přímo nádorovými bb. nebo organismem ve zvýšené nebo snížené míře jako odpověď na nádorové bujení**
- **nespecifické**
- **využití hlavně pro monitoring**

- **př.: β_2 -mikroglobulin, feritin, paraprotein**

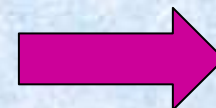
- onkofetální antigeny
- onkoplacentární antigeny
- enzymy
- hormony
- sérové bílkoviny
- **receptory**
- ostatní



Receptory

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

- onkofetální antigeny
- onkoplacentární antigeny
- enzymy
- hormony
- sérové bílkoviny
- receptory
- **ostatní**



Ostatní

- **tkáněmi produkované látky, které nelze zařadit do žádné z předchozích skupin**
- **př.: TPA, TPS, CgA, S-100B**

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



- **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 monoklonálních gamapatií**
- **PSA u mužů nad 50 let pro vyloučení Ca prostaty**

- **primární diagnostika a dif. dg. –**
doplnění jiných vyš.

- **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

FREKVENCE VYŠETŘENÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

doporučovány tyto **intervaly**:

- před zahájením léčby
- po ukončení léčby
- 1 měsíc v 1. roce po primární terapii
- 2 měsíce ve 2. roce
- 3 měsíce v dalších letech sledování
- při změně léčby
- při nejasném průběhu onemocnění

Minimální odstup mezi dvěma stanoveními u jednoho pacienta je **14 dní**.

Marker

- **Charakteristika**
- **Příklady zvýšení:**
 - *u „typické“ malignity
 - *u „méně typické“ malignity
 - *u nemaligních onemocnění
 - *u jiných stavů
- **Indikace vyšetření (In)**
- **cut off nebo ref. rozmezí**

CEA (karcinoembryonální antigen)

- onkofetální glykoprotein vyskytující se především v epitelu GIT, bronchů a prsní žlázy; nejdéle stanovovaný tu m.
- ↑: *Ca tlustého střeva, pankreatu, žaludku, žlučových cest
*Ca vaječníků, dělohy, prostaty, plic, prsu
*chronické selhání ledvin, jater, nespecifické střevní záněty, TBC, autoimunitní choroby ad.
*kuřáci
- In: **kontrola léčby kolorektálního Ca a Ca prsu, určení prognózy kolorektálního Ca**
- **cut off < 4,6 ng/ml**

AFP (α 1-fetoprotein)

- onkofetální protein produkovaný žloutkovým váčkem 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**
- **cut off < 13.0 IU/ml**

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**
- **cut off ≤ 28 IU/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, žaludku a kolorektálního Ca,** dg a **monitoring Ca žlučníku, žlučových cest a jater**
- **cut off ≤ 37 IU/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**
- **cut off ≤ 25 IU/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, pankreatu a ovarií**
- **cut off ≤ 5 IU/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
- **cut off ≤ 35 IU/ml**

Antigen	Nádorová specifčnost
CA 15-3, CA M26, CA M29	mléčná žláza
CA 549	mléčná žláza, GIT
CA 19-9, CA 72-4, CA 50	pankreas, GIT
CA 125, CA 54/61, CA 602	ovarium
CA 130	plíce, ovarium
CA 242, CA 195	pankreas, tlusté střevo
CA 170	adenokarcinomy
CA 174	dlaždicobuněčné karcinomy

CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment)

- 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**
- **cut off $\leq 3,3 \mu\text{g/l}$**

SCC (squamous cell carcinoma antigen)

- glykoproteinový receptor pro polymerní Ig (hl. IgA) lokalizovaný v bazolaterální PM slizničních buněk
- ↑: *epidermoidní 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**
- **cut off $\leq 1,5 \mu\text{g/l}$**

**MCA (mucinous carcinoma antigen),
MSA (mamární sérový antigen)**

- ↑: **Ca prsu**

TATI (tumor associated trypsin inhibitor)

- ↑: **Ca GIT a mucinózní cystadenoCa
ovarií**

hCG (lidský choriový gonadotropin)

- glykoprotein **tvorený trofoblastickými buňkami placenty**. Skládá se z α a β podjednotky, stanovuje se β -podjednotka.
- \uparrow : *mola hydatidosa, chorioCa, Ca testes, ovarii
*malobuněčný Ca plic, Ca GIT, jater, ledvin, prsu
*ovariální cysta
*těhotenství (FYZIOLOGICKY), menopauza
- In: **dg a monitoring moly a nádorů germinativního původu**
- **cut off < 2.00 IU/l muži, < 9.00 IU/l netěhotné ženy (β hCG)**

SP-1 (Schwangerschaftsprotein; β_1 -specifický těhotenský glykoprotein)

- směs glykoproteinů produkovaných trofoblastickými buňkami placenty
- ↑: *stejně jako hCG, tj. **chorioCa,**
germinativní Tu
*těhotenství

PSA (prostatický sérový antigen)

- objev 1979, nejvýznamnější marker pro včasnou detekci a monitoring. Glykoproteinová proteáza (1 řet., 237 AK, Mr = 33 000) produkována epitelálními bb. prostaty zdravé i maligně transformované, secernována do seminální tekutiny. V séru ve formě vázané (chymotrypsin, α_2 -makroglobulin) a volné – fPSA.
- ↑: ***Ca prostaty**
 - *Ca kolorektální, plic, prsu, nadledvin, jater
 - *jiná postižení prostaty (zánět, **ben. hyperplázie BHP**), urologické manipulace
- **In: screening** (muži > 50 let, rodinná zátěž, mikční obtíže), **dg a monitoring průběhu a léčby Ca prostaty, monitoring BHP**
- **cut off 4,0 $\mu\text{g/l}$**

Další dg vyšetření a odvozené parametry

- **tPSAD (tPSA density, poměr [tPSA]/objem prostaty v cm^3):** pro rozlišení BHP a CaP rozhraní **0,15**
- **tPSA-TZ (poměr [tPSA]/objem přechodové zóny - transition zone)**
- **PSAV (tPSA velocity, růst [tPSA]/rok):** zdraví **0,04 $\mu\text{g/l/rok}$** , BHP **0,07-0,27 $\mu\text{g/l/rok}$** , CaP **$\geq 0,75 \mu\text{g/l/rok}$**
- **věkově specifické koncentrační intervaly tPSA:** nárůst **0,04 $\mu\text{g/l/rok}$** ; **cut off 40-49 let 2,5 nebo 1,5 $\mu\text{g/l}$** , **50-59 let 3,5 n. 2,5 $\mu\text{g/l}$** , **60-69 let 4,5 $\mu\text{g/l}$** , **70-79 let 6,5 n. 7,5 $\mu\text{g/l}$**
- **index fPSA/tPSA:** \downarrow u CaP než BHP (**cut off do 20%**)
- **tPSADT (tPSA doubling time, doba ke zdvojnásobení [tPSA]):** rozlišení lokální recidivy x metastázy (kratší čas) po radikální prostatektomii

NSE (neuron specifická enoláza)

- enzym glykolýzy (2-fosfoglycerát → fosfoenolpyruvát), výskyt v neuroendokrinních 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**
- **cut off < 15 µg/l**

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
- **cut off < 5 IU/l**

LD (laktátdehydrogenáza)

- enzym glykolýzy (laktát ↔ pyruvát). Vyšetření je velmi nespecifické. Hladina koreluje s velikostí nádorové masy.
- ↑: *hematologické malignity, zvláště akutní leukemie, non-hodgkinský lymfom
* ostatní nádory
*↑ izoenzymu LD₅ 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**
- **ref. hodnoty : ♂ 3,3 - 7,5 μkat/l, ♀ 3,3 - 6,3 μkat/l**

ALP (alkalická fosfatáza)

- Zn^{2+} glykoprotein katalyzující v alkalickém prostředí (pH= 8-10) hydrolýzu monoesterů H_3PO_4 a transfosforylaci (přenos fosfátové skupiny na jiný alkohol za vzniku esteru)
- **kostní izoenzym**
- ↑: *osteosarcoma, kostní metastázy
*jiná postižení kostí
*růst
- **jaterní izoenzym**
- ↑: *jaterní metastázy
*jiná onemocnění jater
- **Reganův izoenzym (podobný placentárnímu)**
- ↑: **Tu GIT, plic**
- **ref. hodnoty : dospělí 0,5-2,4 μ kat/l, 1 měsíc - 15 let 1,0-4,8 μ kat/l, novorozenci 0,6-5,3 μ kat/l**

Kathepsiny

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

Prolaktin

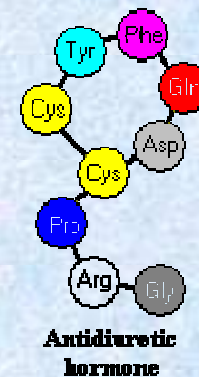
- peptidový (198 AK) hormon produkováný eosinofilními buňkami předního laloku hypofýzy. Sekrece stimulována TRH a inhibována dopaminem. V prsu stimuluje lobuloalveolární růst a laktaci.
- ↑: ***prolaktinom**
* Ca prostaty, prsu
- **ref. hodnoty muži 80 – 390 mIU/l**
ženy netěhotné, nekojící 70 – 520 mIU/l
- cirkadiánní rytmus s maximem brzy ráno u obou pohlaví

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
- **cut off < 46.0 ng/l**
- cirkadiánní rytmus s maximem brzy ráno

ADH (antidiuretický hormon)

- peptidový (9 AK) hormon hypothalamu. Vazbou a stimulací inzerce aquaporinů do membrány distálních a sběrných kanálků umožňuje reabsorpci vody zpět do cirkulace.
- ↑: ***SCLC, adenoCa plic**
*pneumonie, porfyrie
- **ref. interval 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 Ca^{++} v ledvinách a zvýšení vstřebávání Ca^{++} střevem stimulací tvorby D-hormonu v ledvinách.**
- **↑: *Tu příštítných tělísek**
*sekundární a primární hyperparatyreóza
- **ref. hodnoty 10 – 65 ng/l, 1,6 – 6,9 pmol/l**

Kalcitonin

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

Feritin

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

β_2 -M (β_2 -mikroglobulin)

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

Lehké řetězce κ , λ (paraproteiny, Bence Jonesovy bílkoviny)

- produkovány nádorovými buňkami (plazmocyty) u monoklonálních gamapatií. Vzhledem k nízké molekulové hmotnosti (ca 22 kD) přecházejí do moče → prerenální „over-flow“ proteinurie.
- ↑: ***Waldenströмова makroglobulinémie, lymfomy, leukémie, osteogenní Sa, kostní metastázy**
***monoklonální gamapatie nejistého významu** (benigní, pouze nález paraproteinu bez jiných klin. symptomů)
- In: **dg, dif. dg a monitoring MM**
- **ref. hodnoty: S-VLŘ (volné lehké řet./S):** $\kappa = 3,3-19,4$ mg/l, $\lambda = 5,7-26,3$ mg/l, index $\kappa/\lambda = 0,26-1,65$;
polyklonální VLŘ/U = 1-10 mg/24h;
 $\kappa/U = 1,25-5,5$ mg/l, $\lambda/U = 0,51-3,2$ mg/l, index $\kappa/\lambda = 0,82-3,0$

TPA, TPS [tkáňový polypeptidický (specifický) antigen]

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

CgA (chromogranin A)

- glykoprotein sekrečních granulí neuroendokrinních bb. Prekurzor funkčních peptidů, např. vazostatinu, pankreastatinu, parastatinu. **Reguluje ukládání a/nebo sekreci hormonů a peptidů v buňce.**
- ↑: * **neuroendokrinní Tu**
*renální a hepatální onemocnění, léčba kortikosteroidy
- In: **dg a monitoring karcinoidu, feochromocytomu, SCLC, MEN I, neuroendokrinních Tu GIT, dětských neuroblastomů**
- **ref. hodnota < 35 U/l**

S-100B

- **dimerický Ca^{2+} - vázající protein exprimovaný gliovými bb. NS a melanomy.** Účastní se přenosu signálu, regulace enzymové aktivity a homeostázy → **stimuluje růst neuronů a ↑ jejich přežití.**
- ↑: *** maligní melanom klin. stadia II, III a IV**
*Downova a Alzheimerova chor.
*poranění mozku
- **In: monitoring maligního melanomu**
- **ref. hodnota < 0,105 $\mu\text{g/l}$**

Tab. 28.6. Doporučené tumorové markery podle lokalizace a typu maligního onemocnění a účelu stanovení

Lokalizace a typ nádoru	Tumorový marker		Účel stanovení
	hlavní	doplňkový	
ca žaludku	CA 72-4 a CEA	CA 19-9	D, E
kolorektální ca (C)		CEA	CA 19-9 D, E,
ca pankreatu	CA 19-9	CEA	D, (B)
primární ca jater	AFP		D, B
ca mléčné žlázy	CA 15-3	CEA	D
ca plic: adenokarcinom epidermoidní malobuněčný	CEA	CYFRA 21-1	D, B, E
	SCCA	CYFRA 21-1	D, B, E
	NSE	CYFRA 21-1	D, B
ca dělohy: cervix endometrium	SCCA	CEA	D
	CA 125 a CEA		D
ca ovaria: serózní mucinózní germinativní	CA 12		D, (C)
	CA 19-9 a CEA	CA 72-4	D, (C)
	AFP a hCG		D, (C)
ca varlete: seminom non-seminomy	NSE		D, E, (B)
	AFP a hCG		D, E, (B)
ca močového měchýře	TPA, CE a CYFRA 21-1		D
leukémie, lymfomy	β_2 -M		D, E
mnohočetný myelom	β_2 -M; M-komponenta		D, E; B
ca prostaty	PSA		D, (A), (B), (C)

A = screening, B = diagnostika, C = určení stadia, D = kontrola průběhu onemocnění a léčby, E = stanovení prognózy

Nové kostní markery v dg a monitorování kostních metastáz

- **P1NP (N-terminální propeptid kolagenu typu I):** monitoring kostní novotvorby, vysoce specifický pro tvorbu osteoblastických metastáz. Uvolňován do IC prostředí během tvorby kolagenu, následně do krve → stanovení /S.
- ↑: **MM, CaP**, osteoporóza, hyperparathyreóza, hyperthyreóza
- **b-CTX (β -Cross Laps):** marker kostní resorpce, monitoring účinnosti antiresorpční terapie
- ref. hodnota < 0,704 $\mu\text{g/l}$
- **ICTP (telopeptid kolagenu typu I):** marker kostní resorpce zprostředkované MMP9 (matrix metaloproteinázou 9), aktivované v patologických stavech (Fyziologickou kostní resorpci zprostředkovává kathepsin K.). Opouští se, nahrazen b-CTX.

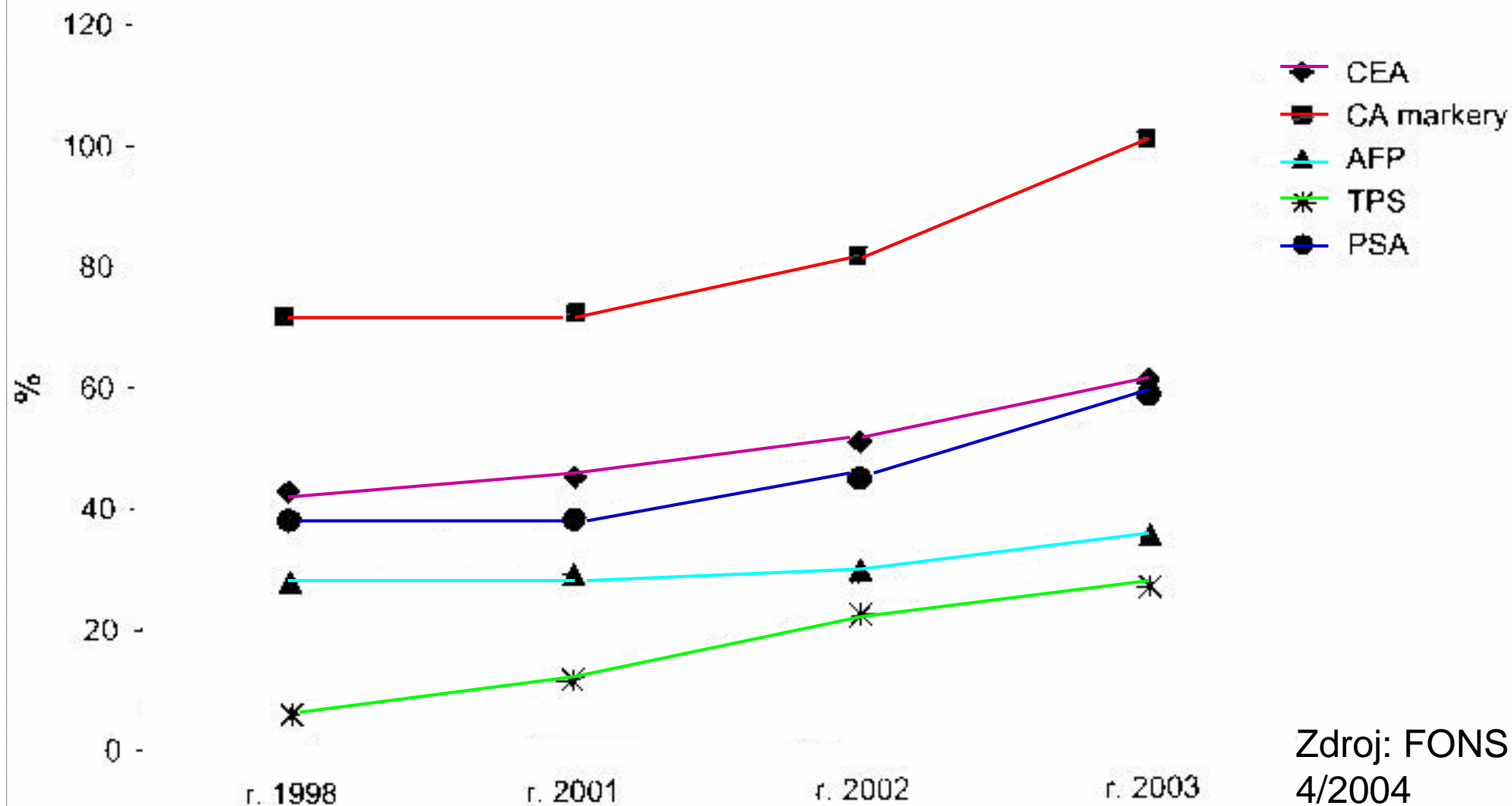
Další perspektivní prognostické a prediktivní markery

- **MMP-7 (matrilyzin):** metaloproteináza působící při degradaci EC matrix, invazi a progresi Tu
- In: **léčba Ca prsu**
- **SMR (mesomark, soluble mesothelin-related protein):** marker pro **mesotheliom** (dříve žádný neměl)
- **Heparanáza:** štěpí heparan-sulfát. ↑ metastatický potenciál Tu, ↓ pooperační přežívání; např. u **Ca pankreatu.**
- **RECAF (receptor pro AFP):** slouží ke vnášení molekul do fetálních a maligních bb., kde exprimován. Stanovitelný ve tkáni **Ca prsu, ovarií, plic, žaludku, prostaty, čípku, lymfomu, melanomu ad.**

Další perspektivní prognostické a prediktivní markery

- **Kallikreiny (hK = human kallikrein)**
- Ser proteázy exprimované hormonálně závislými tkáněmi
- **hK2** - prostata, **diff. dg CaP x BHP**
- **hK3 = PSA**
- **hK4** - žláznový epitel prostaty, matrix zubní skloviny
- **hK11** - žláznový epitel prostaty, **diff. dg CaP x BHP**
- **hK14** - **ovariální Ca**
- **hK15**

Relativní počet vyšetření vybraných nádorových markerů



Zdroj: FONS,
4/2004