

# **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?





**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 imunohistochemicky přímo v nádorové tkáni

# Metodika stanovení solubilních markerů

- **imunoenzymatická** analýza pomocí komerčních setů
- **Při hodnocení výsledků nutno vycházet z hodnot udávaných konkrétní provádějící laboratoří.**



# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

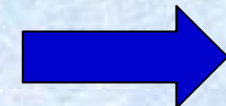
- podle průkazu
- **podle chemické struktury**
- podle funkce
- podle orgánové specifity



- **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



# Onkoplacentařní 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.:  $\beta_2$ -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., Her2/neu, EGFR**



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

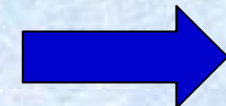


## Ostatní

- **tkáněmi produkované látky, které nelze zařadit do žádné z předchozích skupin**
- **př.: TPA, TPS, CgA, neuropeptid Y, 5-HIOK, S-100 $\beta$**

# TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



- **dobrá:** kalcitonin - medulární Ca tyroidey  
PSA - 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, příp. RET onkogen v rodinách s MEN sy a u příbuzných pacienta s medulárním Ca thyroidey
- PSA u mužů nad 50 let pro vyloučení Ca prostaty
  
- **primární diagnostika a dif. dg.** –  
doplnění jiných vyš.

- **staging** – většinou nevhodné. Vysoká hodnota může upozornit na špatně stanovené nižší stadium nemoci.
- **monitoring a sledování účinnosti protinádorové léčby** – hlavní a zásadní uplatnění Tu markerů
- **prognóza** – většinou nevhodné. Vysoké hodnoty ukazují pokročilé stadium choroby.

# FREKVENCE VYŠETŘENÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

doporučovány (WHO) tyto **intervaly**:

- před zahájením léčby
- po ukončení léčby (větš. 3.-4. týden)
- 1 měsíc v 1. ½roce po primární terapii
- 2 měsíce ve 2. ½ 1. roku
- 3 měsíce v 1. ½ následujícího roku (1-1,5 r.)
- 6 měsíců po 1,5 roku a v dalších letech sledování
- při změně léčby
- při nejasném průběhu onemocnění

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



# Kinetika Tu markerů

- **zdvojevací čas** = čas, za který marker zdvojnásobí svou hladinu. Čím kratší, tím agresivnější růst Tu.
- **biologický poločas:**

Marker	Dny	Hodiny	Marker	Dny	Hodiny
ACTH		0,2	FER	2	
AFP	5		NSE	1	
B2M		0,7	P-ACP		2
CA 125	4		PRL		0,3
CA 15-3	7		PSA	2	
CA 19-9	5		SCCA		0,3
CEA	14		TG	2,5	
CT		0,2	TK	2	
CYFRA 21-1		3	TPA	7	

# 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**

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

# CEA (karcinoembryonální antigen)

- onkofetální glykoprotein vyskytující se především v epitelu GIT, bronchů a prsní žlázy; nejdéle stanovovaný Tu marker
- ↑: \*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 < 5,0 ng/ml**

# CEA

- **Senzitivita** u vybraných Tu:

Bronchiální Ca	74%
Kolorektální Ca	60%
Ca prsu	54%
Ca žaludku	50%

- **Marker 1. volby pro kolorektální Ca: výskyt** odpovídá klinickému stadiu:

Dukes A	8-15 %
Dukes B	40-42 %
Dukes C	56-60 %
Dukes D	80-94 %
lokální recidiva	52 %
jaterní metastázy	78 %

## Markery kolorektálního Ca – doporučení *European Group on Tumour Markers*

- Nedostatečná senzitivita a specificita neumožňuje doporučit kterýkoliv sérový marker (CEA, CA 19-9, CA 242, CA 72-4 TPA nebo TPS), pro časnou detekci kolorektálního karcinomu.
- Předoperační vyšetření CEA je nutné (obligátní), přináší nezávislé prognostické informace a je výchozí hladinou pro další sledování.
- U pacientů klinického stadia 2 a 3 (Dukes B a C), kteří jsou schopni případně podstoupit parciální resekci jater při nálezu metastázy, doporučují měření CEA ve 2–3měsíčních intervalech minimálně po 3 roky od stanovení diagnózy.
- Při léčbě generalizované nemoci se doporučuje sledovat její vliv na hladinu CEA ve 2–3měsíčních intervalech.

# Kolorektální Ca

- Evropa: 370 000 nových případů / rok  
200 000 na něj zemře
- ČR: cca 8 000 nových případů / rok  
cca 4 500 na něj zemře
- 25% diagnostikováno ve stadiu metastáz!  
(medián přežití cca 1 rok, 5 let přežití < 5 %)

# AFP ( $\alpha$ 1-fetoprotein)

- **onkofetální protein fyziologicky produkováný žloutkovým váčkem a játry plodu**, má transportní fci (vazba steroidů, těžkých kovů, bil, MK, retinoidů, drog, ATB)
- **↑:** \***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 < 10  $\mu$ g/l**



# AFP ( $\alpha$ 1-fetoprotein)

- **Senzitivita u vybraných Tu** (Klinická biochemie a metabolismus, 2009)

Nádor	Senzitivita / %
Hepatocelulární Ca	80
Embryonální Tu	80
Teratomy	20
Tu žloutkového váčku	80

# CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9)

- glykoprotein fetálního epitelu GIT, pankreatu a jater; u dospělých je velice omezeně produkován epitelem bronchů a GIT, **obsahuje determinant krevní skupiny sialylovaný antigen Lewis a** (gen na chr. 19, Ag netvoří 5-10% populace)
- ↑: **\*Ca pankreatu**  
**\*Ca žlučníku a žlučových cest, jater, GIT;** prsu, dělohy, ovarií  
\*onemocnění žlučových cest, jater, žaludku a střeva
- In: **monitoring Ca pankreatu, žaludku a kolorektálního Ca,** dg a **monitoring Ca žlučníku, žlučových cest a jater**
- **cut off ≤ 40 IU/ml**

# CA 19-9

- **Senzitivita u vybraných Tu** (Klinická biochemie a metabolismus, 2009)

<b>karcinom</b>	<b>Senzitivita / %</b>
pankreatu	70-90
kolorektální	18-58
cholangiocelulární	22-49
žlučových cest	55-79
žaludku	25-60

# CA 50 (carbohydrate antigen 50)

- mucin epitelu žaludku, žlučníku a pankreatu, prekursor CA 19-9
- ↑: \*Ca jícnu, žaludku, pankreatu, žlučových cest, kolorektální Ca  
\*Ca ovarií, jater, dělohy, prsu, plic
- In: **monitoring Ca pankreatu, kolorektálního, žaludku a ovarií**
- **cut off  $\leq 25$  IU/ml**

**CA 195 (carbohydrate antigen 195)**  
**CA 242 (carbohydrate antigen 242)**

- podobné využití jako CA 19-9
- CA 19-9, 50, 195 a 242 společně označujeme jako **prototyp CA 19-9** –
- **marker 1. volby pro Ca pankreatu a mucinózní Ca ovarií, 2. volby pro kolorektální Ca a společně s CA 72-4 pro Ca žaludku**

# CA 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, = Tu asociovaný antigen – TAG 72)

- 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 (marker 1. volby), pankreatu a ovarií**
- **cut off  $\leq 7$  IU/ml**

# CA 125 (carbohydrate antigen 125)

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



## CA 15-3

- **výskyt u Ca prsu** odpovídá klinickému stadiu:

Stadium I	9%
Stadium II	19%
Stadium III	38%
Stadium IV	75%

- **Další mucinové glykoproteiny s podobnou senzitivitou a specifitou: MCA, CA 549, CA 27/29, CA M26/M29**

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

- ↑: **Ca prsu**

**TATI (tumor associated trypsin inhibitor)**

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

<b>CA marker</b>	<b>Nádorová specifická</b>
CA 15-3, CA M26, CA M29	Mamma
CA 549	Mamma, 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	AdenoCa
CA 174	Spinocelulární Ca

# SCC, lépe SCCA (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, anu – spinocelulární Ca  
\*Ca endometria, prsu  
\*onemocnění plic, jaterní a renální selhání; psoriáza, ekzém  
\*těhotenství (fyziologicky)
- In: **monitorování nádorů orofaciální oblasti, plic a genitálu**
- **cut off  $\leq 1,5 \mu\text{g/l}$  (pozor na kontaminaci vzorku slinami a potem!)**

## CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment)

- fragment cytokeratinu 19, podobně jako TPA a TPS. Výskyt v buňkách plicní tkáně, dělohy a GIT; vyšší tkáňová specifita než TPA/TPS. Slouží jako **ukazatel degradace maligních tkání a nekrózy**.
- ↑: \***nemalobuněčný Ca plic** (především spinocelulární)  
\***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  $\leq 3,3 \mu\text{g/l}$**

# CYFRA 21-1

- **Senzitivita u vybraných Tu** (Klinická biochemie a metabolismus, 2009)

Druh nádoru	Senzitivita / %
epidermoidní Ca plic	55
velkobuněčný Ca plic	35
adenoCa plic	28
Ca moč. měchýře	30

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

# hCG (lidský choriový gonadotropin)

- glykoprotein **tvořený trofoblastickými buňkami placenty**. Skládá se z  $\alpha$  a  **$\beta$  podjednotky**, která může být štěpena na močový gonadotropinový peptid  **$\beta$ -core fragment**. Stanovuje se celk. hCG,  $\beta$ -podjednotka (nejčastěji) nebo  $\beta$ -core fragment.
- $\uparrow$ : \*mola hydatidosa, chorioCa, Ca testes, ovarií  
\*malobuněčný Ca plic, Ca GIT, jater, ledvin, prsu  
\*ovariální cysta, myom  
\*těhotenství (FYZIOLOGICKY), menopauza
- In: **dg a monitoring moly a nádorů germinativního původu**
- **cut off < 2,00 IU/l muži, < 10,00 IU/l netěhotné ženy ( $\beta$ hCG)**



# $\beta$ hCG

- **Senzitivita u vybraných Tu** (Klinická biochemie a metabolismus, 2009)

Druh nádoru	Senzitivita / %
neseminomy	50
seminomy	10-20
<b>chorioCa</b>	<b>100</b>
ostatní	do 20

# **SP-1 (Schwangerschaftsprotein; $\beta_1$ -specifický těhotenský glykoprotein)**

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

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

# PSA (prostatický sérový antigen)

- objev 1979, **nejvýznamnější marker pro včasnou detekci a monitoring**. Glykoproteinová proteáza (1 řet., 237 AK, Mr = 33 000) **produkovaná epiteliálními bb. prostaty zdravé i maligně transformované, secernována do seminální tekutiny, kt. zkapalňuje. V séru 85% ve formě vázané ( $\alpha_1$ -antichymotrypsin,  $\alpha_2$ -makroglobulin) a volné – fPSA.**
- ↑: **\*Ca prostaty** (senzitivita 73%)  
\*Ca kolorektální, plic, prsu, nadledvin, jater  
\*jiná postižení prostaty (zánět, **ben. hyperplázie BHP**), urologické manipulace
- **In: screening** (muži > 50 let 1x ročně, rodinná zátěž, mikční obtíže), **dg a monitoring průběhu a léčby Ca prostaty, monitoring BHP**
- **cut off 4,0  $\mu\text{g/l}$  (= ng/ml) (> 50 let), 2,5  $\mu\text{g/l}$  (< 50 let, viz. dále věkově specifické intervaly)**

# PSA (prostatický sérový antigen)

- ↑ (více náchylný je fPSA) **i při:**
- **zánětu**
- **ejakulaci**
- **invazivním výkonu (biopsie, cystoskopie, katetrizace)**
- **vyšetření per rectum**

**- vždy provádět po odběru krve na stanovení PSA!**

# PSA (prostatický sérový antigen)

- **Riziko uzlinových metastáz a invaze do semenných váčků:**
  - $\leq 5\%$  při 4-10  $\mu\text{g/l}$
  - 15% při 20-30  $\mu\text{g/l}$
- **Riziko extraprostatické progrese Tu:**
  - 80% při  $>20 \mu\text{g/l}$

## Další dg vyšetření a odvozené parametry

- **index f/t PSA – free/total PSA:** < 15% CaP, > 25% není Ca, cut off 20%
- **tPSAD (tPSA density, poměr [tPSA]/ $U_{TZ}$  objem prostaty v  $cm^3$ ):** pro rozlišení BHP a CaP cut off 0,15  $\mu g/l$
- **tPSA-TZ (poměr [tPSA]/objem přechodové zóny - transition zone)**
- **PSAV (tPSA velocity, růst [tPSA]/rok):** zdraví 0,04  $\mu g/l/rok$ , BHP 0,07-0,27  $\mu g/l/rok$ , CaP  $\geq 0,75 \mu g/l/rok$
- **věkově specifické koncentrační intervaly tPSA:** nárůst 0,04  $\mu g/l/rok$ ; cut off 40-49 let 2,5  $\mu g/l$ , 50-59 let 3,5  $\mu g/l$ , 60-69 let 4,5  $\mu g/l$ , 70 a více let 6,5  $\mu g/l$
- **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), APUDomy  
\*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



# ProGRP (pro-gastrin-releasing peptide)

- **není enzym!; prekursor tzv. gastrin-releasing peptidů**  
– hormonů vyskytujících se v GIT, nervové tkáni a u malobuněčného plicního Ca
- ↑: \* **malobuněčný plicní Ca**  
\* **benigní onemocnění plic**  
\* ↓ **renálních fcí**
- **In: dg a monitoring malobuněčného Ca plic, dif. dg plicních ložisek** (malobuněčný x nemalobuněčný)
- **cut off 22,3 ng/l (zdravý), 38,3 ng/l (při benigním postižení plic)**

# TK (thymidinkináza)

- **enzym syntézy DNA** (thymidin → thymidinmonofosfát). **2 izoenzymy: 95% TK1** (fetální, cytoplazmatická), **5% TK2** (adultní, mtch).
- ↑: **\*hematologické malignity**  
**\*melanom, Ca tyroidey**, 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, signalizuje ↑ agresivitu**
- **cut off < 9 IU/l** (hladinu stanovit před zahájením chemoterapie, inhibitory syntézy DNA způs. falešnou pozitivitu TK!)  
74

# LD (laktátdehydrogenáza)

- enzym glykolýzy (laktát ↔ pyruvát). Vyšetření je velmi nespecifické. Hladina koreluje s velikostí nádorové masy.
- **V současnosti LD i její izoenzymy řadíme k obsoletním vyšetřením!**
- ↑: \*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**
- **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 (B-ALP)**
- ↑: \*osteosa, kostní metastázy  
\*jiná postižení kostí  
\*růst
- **jaterní izoenzym (L-ALP)**
- ↑: \*jaterní metastázy  
\*jiná onemocnění jater
- **Reganův izoenzym (podobný placentárnímu)**
- ↑: Tu GIT, plic
- **ref. hodnoty : dospělí 0,5-2,15  $\mu$ kat/l, 1 měsíc - 15 let 1,35-7,5  $\mu$ kat/l, novorozenci 1,2-6,3  $\mu$ kat/l**

# Tumor M2-PK (nádorový izoenzym pyruvátkinázy)

- enzym glykolýzy (fosfoenolpyruvát → pyruvát).  
**Maligní izoenzym** – dimer, nemaligní – tetramer. **Nový marker** pro nádory, kde není možnost stanovení jiného solubilního markeru.
- ↑: \***Ca testes, ledvin, plic, prsu, pankreatu, tlustého střeva**  
\*zánětlivá onem., poruchy renální fce
- **cut off = 30 U/ml**

## GC-C (guanylyl-cykláza c)

- enzym katalyzující syntézu cGMP z GTP **lokalizovaný v epiteliálních bb. GIT**. Receptor pro termostabilní průjem způsobující enterotoxiny (např. z E. coli).
- **nový marker pro průkaz metaplazie epitelu, detekuje 1 maligní buňku na 10 milionů normálních – v současnosti nejpreciznější dostupný Tu marker**
- ↑: **\*Ca jícnu**  
**\*Ca žaludku, tlustého střeva**

# 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**
- **Kathepsin K**      zprostředkovává resorpci kostí za fyziologických podmínek

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



# Prolaktin

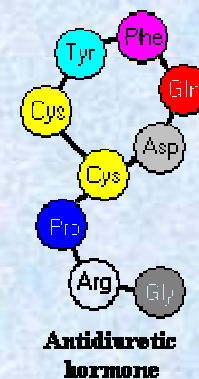
- **peptidový (198 AK) hormon produkovaný eosinofilními buňkami předního laloku hypofýzy. Sekrece stimulována TRH a inhibována dopaminem. V prsu stimuluje lobuloalveolární růst a laktaci.**
- ↑: \***prolaktinom**  
\* Ca prostaty, prsu
- **ref. hodnoty muži 80 – 390 mIU/l**  
**ženy netěhotné, nekojící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

# ACTH (adrenokortikotropní hormon)

- polypeptidický (39 AK) hormon předního laloku hypofýzy, stimuluje sekreci glukokortikoidů. Jeho sekrece stimulována kortikotropin-releasing hormonem hypotalamu.
- ↑: \***nádory hypofýzy**  
\***ektopická tvorba**: SCLC, Ca pankreatu, prsu, GIT  
\*m. Addison, centrální Cushingův sy
- **fyziologické rozmezí 10-60 ng/l; cut off okolo 46,0 ng/l**  
(cirkadiánní rytmus s maximem brzy ráno – **dodržet odběr mezi 6:00 – 10:00**)

# ADH (antidiuretický hormon)

- peptidový (9 AK) hormon hypothalamu. Stimulací inzerce aquaporinů 2 do membrány distálních a sběrných kanálků a ↑ transkripce genu pro AQP2 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  $\text{Ca}^{++}$  v ledvinách a zvýšení vstřebávání  $\text{Ca}^{++}$  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 (=C) buňkami štítné žlázy. Potlačuje uvolňování  $\text{Ca}^{++}$  z kostí inhibicí osteoklastů.**
- **↑: \*medulární Ca tyroidey, včetně MEN sy  
\*Ca plic, prsu, ledvin, jater, karcinoid**
- **In: monitoring medulárního Ca tyroidey, záchyt metastáz**
- **cut off  $\leq 19$  ng/l**

## **Další hormonální markery**

- hormony fyziologicky **produkované** jednotlivými **endokrinními žlázami**, v přítomnosti maligního onemocnění ve ↑ míře, příp. **ektopicky**
- **inzulin, glukagon, VIP, gastrin, dopamin, adrenalin, noradrenalin**

# TG (tyreoglobulin)

- glykoprotein obsahující jód, za normálních podmínek syntetizován ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Funguje jako prohormon pro T4 a T3.
- ↑: \* papilární a folikulární Ca tyroidey  
\* m. Basedow, tyroiditida, akutní intermitentní porfyrie, jaterní postižení, VVV  
\* těhotenství, novorozenci, estrogeny
- In: **sledování postoperačního stavu pacientů u Ca tyroidey (ne medulárního!)**
- **normální hodnoty 2 - 70 ng/ml; cut off okolo 33 ng/ml (současně stanovit PL x TG, které mohou způsobit faleš. negativitu)**

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



# Feritin

- zásobní protein obsahující železo ( $\text{Fe}^{3+}$ ), produkován retikuloendoteliálními bb. jater, sleziny, kostní dřeň
- ↑: \***AML, lymfomy, MM, melanom**, neuroblastom, hepatom, Ca mammae  
\*akutní hepatitida a nekróza jaterních buněk, záněty (pozitivní RAF)
- In: **monitoring Hodgkinova lymfomu a melanomu**
- ref. hodnoty muži, postmenopauzální ženy 48 - 708 pmol/l, ženy 20 - 640 pmol/l
- cut off muži, postmenopauzální ženy 400  $\mu\text{g/l}$ , ženy 150  $\mu\text{g/l}$

## $\beta_2$ -M ( $\beta_2$ -mikroglobulin)

- součást HLA 1. třídy, napomáhá funkci Tc .  
Fyziologická produkce je nejintenzivnější v B-lymfocytech a plazmocytech; přítomen ve všech bb. kromě ery a trofoblastických.
- ↑: \***leukémie, lymfomy B-řady, mnohočetný myelom**  
\*chronické autoimunitní záněty a choroby ledvin a jater  
\*po chemo- a aktinoterapii
- In: **dg MM, volba cílené léčby u CLL**
- **cut off = 2,4 mg/l**

# Monoklonální imunoglobuliny (paraproteiny)

- produkovány nádorovými buňkami (plazmocyty) u monoklonálních gamapatií. V séru se identifikují celé Ig, těžké řetězce (IgG, M, A; D, E) a **volné lehké řetězce  $\kappa$  a  $\lambda$  (Bence-Jonesovy bílkoviny)**, ty vzhledem k nízké Mr (cca 22000) přecházejí do moče → prerenální „over-flow“ proteinurie.
- ↑: **\*mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinémie, lymfomy, leukémie, osteogenní Sa, kostní metastázy**  
**\*monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)** (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  $\kappa/\lambda = 0,82-3,0$

# **hMAM, MGB 1 (human mamaglobin)**

- nový marker **Ca prsu**
- kyselý glykopeptid ( $M_r = 10\,500$ , gen na chr. 11q12.2) z rodiny sekretoglobinů (uteroglobinů)
- **mRNAmamaglobin:** 10 – 20x zvýšený u Ca prsu
- In:
  - \* **detekce mikrometastáz**
  - \* **screening/časná diagnostika**
  - \* **určení prognózy (pozitivita v uzlinách)**
  - \* **sledování účinnosti terapie a průběhu choroby**

- onkofetální antigeny
- onkoplacentární antigeny
- enzymy
- hormony
- sérové bílkoviny
- **receptory (tkáňové markery):**
- ostatní

# Estrogenový a progesteronový receptor

- **Nejvýznamnější prognostické markery Ca prsu.** Průkaz v homogenátu nádorové tkáně.
- **In: Ca prsu: pozitivita** = ↑ diferenciace bb., ↓ invazivita, **lepší prognóza**; je indikací k léčbě antiestrogeny
- **imunohistochemický průkaz: hodnotí se % positivity**
- **ELISA: cut off < 15 fmol/mg proteinu**

# Amplifikace Her2

- Her2/neu (erbB2) = gen na chromozómu 17q, jeho produktem je transmembránový receptor s tyrosinkinázovou aktivitou.
- **Prognostický a prediktivní faktor invazivního Ca mammae spojený s horší prognózou**
- **Prokazuje se amplifikace genu** (fluorescenční in situ hybridizací - FISH), **exprese vlastního receptoru** (imunohistochemicky) nebo extracelulární doména receptoru uvolňovaná do krve (ELISA, toto stanovení se zatím nedoporučuje).
- **U amplifikace Her2/neu pozitivních pacientek lze k terapii využít monoklonální PL x extracelulární doméně = preparát trastuzumab.**

# EGFR (epidermal growth factor receptor)

- ↑ exprese vede k ↑ **proliferaci a motilitě bb. a ochraně před apoptózou**. Inhibice aktivity → inhibice buň. proliferace, angiogeneze, motility a metastazování, podpora apoptózy.
- ↑ **exprese u 85 % pacientů s kolorektálním Ca (= horší prognóza)**
- průkaz imunohistochemicky
- **v případě positivity možno k terapii využít inhibitory EGFR - monoklonální PL x EGFR** (např. preparát cetuximab, erlotinib)



# **Aneuploidie DNA**

- **cytometrické vyšetření obsahu DNA v nádorové tkáni; doplnění histologického nálezu**
- **spojena s horší prognózou u CaP a kratším přežitím u Ca střeva a mozkových Tu**

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

# TPA, TPS [tkáňový polypeptidický (specifický) antigen]

- nespecifické fragmenty cytokeratinů (TPA 8, 18, 19; TPS 18) 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, dělohy, ovarií, Tu orofaciální oblasti  
\*hepatitida, jaterní cirhóza, DM, revmatická onemocnění, záněty urogenitálního traktu a plic
- In: **monitoring Tu močového měchýře, prsu, plic, GIT, ledvin**
- **cut off ≤ 140 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 µg/l**

# Neuropeptid Y

- marker neuronální diferenciace secernovaný hypothalamem
- ↑ **chut' k jídlu**; jeho sekrece je inhibována leptinem
- ↑: \***neuroblastom**
- In: **dg a monitoring neuroblastomů**

# S-100 $\beta$

- **Ca<sup>2+</sup>- vázající protein** exprimovaný gliovými a Schwanovými bb. NS a melanomy. **S-100** je homo nebo heterodimer z podjednotek  $\alpha$  a  $\beta$  (NS  $\beta$ - $\beta$ , sval  $\alpha$ - $\alpha$ ).  
Účastní se přenosu signálu, regulace enzymové aktivity a homeostázy → **stimuluje růst neuronů a ↑ jejich přežití.**
- ↑: \* **maligní melanom klin. stadia II, III a IV** ( $\alpha$ -podj. v dysplastických névech,  $\beta$ -podj. = invazivita)  
\* Downova a Alzheimerova chor.  
\* poranění mozku, kostí, infekty
- In: **monitoring maligního melanomu**
- **cut off < 0,1  $\mu$ g/l**

# 5-HIOK (5-hydroxyindoloctová kyselina)

- produkt metabolismu serotoninu, který vzniká z tryptofanu
- ↑: \***karcinoid** aj. neuroendokrinní Tu  
\*astma, průjmy aj. onemocnění GIT
- In: **dg a monitoring léčby serotonin-produkujícího karcinoidního tumoru**
- **Normální hodnoty/  $U \leq 50 \mu\text{mol}/24\text{h}$**
- **Stanovuje se ve 24 hod sběru moči (dieta 2 dny před sběrem a během sběru: vynechat kávu a jiné potraviny s kofeinem, silný čaj, alkohol, kakao, ořechy, čokoládu, potraviny s vanilinem, sýry, kiwi, ananas, banány, citrusy, zeleninu, bylinkové čaje, ovocné šťávy = zdroje Trp)**

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

(Racek, 2006)

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	CEA	CYFRA 21-1	D, B, E
epidermoidní	SCCA	CYFRA 21-1	D, B, E
malobuněčný	NSE	CYFRA 21-1	D, B
ca dělohy: cervix	SCCA	CEA	D
endometrium	CA 125 a CEA		D
ca ovaria: serózní	CA 12		D, (C)
mucinózní	CA 19-9 a CEA	CA 72-4	D, (C)
germinativní	AFP a hCG		D, (C)
ca varlete: seminom	NSE		D, E, (B)
non-seminomy	AFP a hCG		D, E, (B)
ca močového měchýře	TPA, CE a CYFRA 21-1		D
leukémie, lymfomy	$\beta_2$ -M		D, E
mnohočetný myelom	$\beta_2$ -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



# Doporučené solubilní Tu markery pro monitoring choroby a účinnosti léčby

(Klinická biochemie a metabolismus 1/2009)

Nádor – lokalizace		Markery základní	Markery doplňkové
Žaludek		CA 72-4, CEA	–
Jícen	horní třetina	SCCA	CYFRA 21-1
	dolní třetina	CA 72-4, CEA	–
Pankreas		CA 19-9, CEA	–
Játra		AFP, CEA	–
	cholangiocelulární	CA 19-9	–
	metastázy	CEA	–
Mléčná žláza		CA 15-3, CEA	TPA/S
Ovarium	nemuclinózní	CA 125	TPA/S
	mucinózní	CA 19-9, CA 72-4	CEA
	germinativní	AFP, hCG	–
Cervix	epidermoidní	SCCA	CYFRA 21-1, CEA
	adenokarcinomy	CEA	–
Corpus uteri		CA 125	CEA
Vulva		SCCA	–
Ledviny		TPA/S, CEA	NSE
Močový měchýř		TPA/S	CYFRA 21-1
Prostata		PSA, IPSA	ChgA
Testes	seminomy	hCG, AFP	NSE
	neseminomy	hCG, AFP	–
Karcinoid		5-hydroxy, 3-Indolyloctová kyselina, NSE	–
Štítná žláza	medulární	CT, CEA	NSE
	anaplastické	TPA/S	–
Melanom		NSE, S100beta	TK
Plíce	SCLC	CEA, NSE	TPA/S
	NSCLC	CYFRA 21-1, CEA	SCC
Hlava, krk		SCCA	CYFRA 21-1
CNS	neuroblastomy	NSE	–
	gliomy	CEA	–
	astrocytomy	TK	–
Leukémie		TK, FER, LD	–
Lymfom	hodgkinský	B2M, FER, LD	–
	non-hodgkinský	TK, B2M, LD	–
Mnohočetný myelom		B2M, paraproteiny	–

## Pozitivita Tu markerů u benigních onemocnění

Klinický stav		Hladiny markerů se mění		
		často (více než v 30 %)	může se měnit (10–30 %)	ne (u méně než 10 %)
Kouření		CEA	–	–
Vyšetření <i>per rectum</i>		CEA, PSA	CA 72-4, 125, SCC	CA 15 -3, CA 19-9, cytokeratiny
Těhotenství		hCG, AFP, CA 125, 19-9	CA 15-3, TK, cytokeratiny	CEA, SCC
Perniciózní anémie		TK, ferritin	–	ostatní markery
Regenerační procesy spojené s rychlým buněčným růstem		TK, TPS	–	CEA, CA typu, AFP
Infekce	bakteriální celková	TK, TPS	TPA	většina NM
	bakteriální lokální	TK, TPS	většina NM, souvisí s lokalizací	–
	virová	TK	TPS	většina NM
Imunoalterační onemocnění	akutní fáze	TK, TPS	TPA, AFP, CA 125, CA 19-9	–
	stabilizovaný stav		TK	většina NM
Srdeční selhání	bez výpotku a ascitu	CA 125, AFP, B2M	CA 19-9, TPS, TPA	TK, CEA, CA 72-4
	s výpotkem a ascitem	CA 125, TPS, TPA, B2M, CYFRA 21-1	–	–
Výpotek benigní etiologie	pohrudniční dutina	CA 125, TPS, TPA, CYFRA 21-1	–	CEA, TK, CA 15-3
	břišní dutina (ascites)	CA 125, TPS, TPA	CA 19-9, CA 72-4, CYFRA 21-1	CEA, TK, SCC, CA 15-3
Ateroskleróza	–	TPS	CYFRA 21-1	TPA a většina NM
Ledvinné selhání	–	CEA, Chg A, B2M, ferritin, AFP	CA 15-3, SCC, CA19-9, CYFRA 21-1	TK, TPS, TPA
Onemocnění jater a žlučových cest	akutní	CA 19-9, CA 125, AFP	CA 15-3, CEA	TK, TPS, TPA, SCC
	chronické	CA 19 -9, AFP, CA 125	CA 15-3, CEA, ChgA	–
	selhání jater	Chg A, AFP, CA 19-9	CEA, markery CA typu	TK, cytokeratiny
Onemocnění plic	zánětlivé	CEA, CA 19-9	–	–
	benigní nádor	CEA, CA 19-9, CYFRA 21-121.1	–	–
Onemocnění prsu	benigní nádor	CEA, CA 15-3	TPA, CA 19-9, CA 125,	TK, TPS, AFP
Onemocnění střev	zánětlivé	CA 19-9, CA 72-4, AFP, CEA	TK, TPS, TPA, CYFRA 21-1	–
	autoimunní	TK, TPS	AFP, CA 19-9, CA 72-4, CEA, CYFRA 21-1	–
	benigní nádor	CEA, CA 19-9, CA 72-4	–	–

(Klinická biochemie a metabolismus 2000)

# Markery pro dg a monitorování kostních metastáz

- **P1NP (N-terminální propeptid prokolagenu typu 1):** monitoring kostní novotvorby, vysoce specifický pro tvorbu osteoblastických metastáz. Uvolňován do IC prostředí v kostní matrix během tvorby kolagenu, následně do krve → stanovení /S.
- ↑: **MM, CaP**, osteoporóza, hyperparathyreóza, hyperthyreóza
- In: **dg kostního rozsevu solidních Tu a MM**
- **cut off muži < 65 µg/l, ženy < 74 µg/l**

# Markery pro dg a monitorování kostních metastáz

- **$\beta$ -CTX ( $\beta$ -Cross Laps, C-terminální telopeptid):** marker kostní resorpce
  - In: dg kostního rozsevu solidních Tu (hl. CaP), monitoring účinnosti antiresorpční terapie
  - ref. hodnota < 0,704  $\mu$ g/l
- **ICTP (telopeptid kolagenu typu I):** koncová nehelikální část kolagenu I, marker kostní resorpce zprostředkované MMP9 (matrix metaloproteinázou 9), aktivované v patologických stavech (Fyziologickou kostní resorpci zprostředkovává kathepsin K.)
  - $\uparrow$ : \*osteolytické metastázy  
\*revmatoidní artritida, imobilizace,  $\downarrow$  renální fce
  - In: monitoring léčby
  - cut off 5,3  $\mu$ g/l

# Nové biomarkery v diagnostice mezoteliomu

- **Mezotelin, SMRP (soluble mesothelin-related proteins, MESOMARK)**
- **MPF (megakaryocyty potencující faktor)**
- **osteopontin**

# Mezoteliom

- Vysoce agresivní Tu serózních blan, nejčastěji primární nádor pleury
- Incidence ČR 0,8 / 100 000 ob. muži  
0,3 / 100 000 ob. ženy
- **Etiopatogenetické faktory:**
- **Azbest – latence 20 - 60 let → očekává se nárůst!**
- Opičí virus SV40
- Genetické (Turecko, USA, Kanada)

# Mezotelin

- Gen na chr. 16p13.3, primární produkt = prekurzorový protein (Mr 71 000); štěpen proteázou na:
  1. N-terminální fragment = **MPF** (Mr 31 000), uvolněn do krve, u lidí zatím neznámá fce
  2. C-terminální fragment = **mezotelin** (Mr 40 000), vázán fosfatidylinositolovou kotvou v membráně mezotelových bb.

# Mezotelin

- Role při adhezi, rozpoznávání a signalizaci mezi bb.
- **Hyperexprese u mezoteliomu, Ca ovarii, pankreatu, prsu, střeva, endometria, ledvin, adenoCa plic, sarkomů**  
→
- **Uvolnění fragmentů mezotelinu do těl. tekutin = SMRP**
- SMRP ↑ i při: expozici azbestu, ↑TK, srdečním selhání, renální insuficienci
- **Vyšetření: ELISA test MESOMARK: cut off (99. percentil ref. skupiny) 1,5 nmol/l, zahraničí hodnoty 0,55 – 20,8 nmol/l**



## **Mezotelin - závěr**

- **Slibný biomarker v dg maligního mezoteliomu, sledování progrese choroby a odpovědi na léčbu**
- **Pomocný marker v dif. dg. pleurálních výpotků**

# Osteopontin

- Extracelulární glykoprotein, Mr 44 000
- Produkován osteoklasty, osteoblasty, epitelii, endotelem, buňkami nervového a imunitního (T, NK, makrofágy) systému
- Složka kostní matrix, účast v adhezivních a migračních pochodech, klíčový pro I. typ reakce přecitlivělosti
- Role v růstu, prorůstání a metastazování Tu
- ↑: \***mezoteliom**; Ca prsu, ovarií, plic, prostaty, jícnu, žaludku, pankreatu, střev, sarkomy  
\***pleurální výpotky**; TBC, pneumonie, ICHS
- **Cave: proteolýza trombinem → falešně negativní výsledky!**

## Další perspektivní prognostické a prediktivní markery

- **MMP-7 (matrilysin):** metaloproteináza působící při degradaci EC matrix, invazi a progresi Tu
- In: **léčba Ca prsu**
- **Heparanáza:** štěpí heparan-sulfát. ↑ metastatický potenciál Tu, ↓ pooperační přežívání; např. u **Ca pankreatu.**

## Další perspektivní prognostické a prediktivní markery

- **sIL-2R $\alpha$  (rozpuštný fragment receptoru pro interleukin 2 $\alpha$ ):** prognostický marker **spinocelulárních Ca hlavy a krku**; dříve používán u hemoblastóz
- **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**

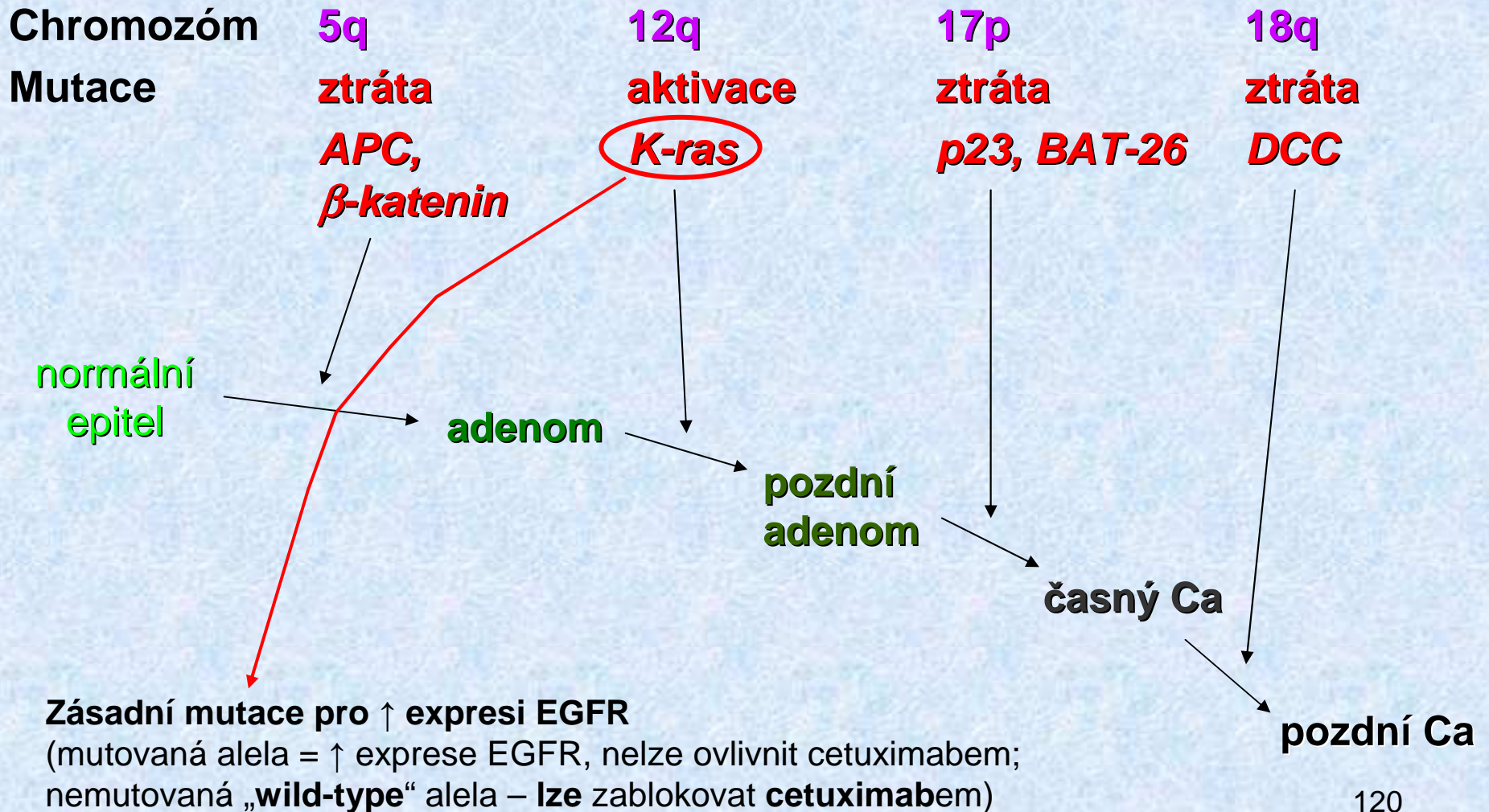
# Markery angiogeneze

- **CEC (cirkulující endotelové bb.) a EPC (cirkulující endoteliální prekurzory)**
- **Nádorová angiogeneze/neovaskularizace umožňuje růst nádoru!**
- **Význam stanovení díky novým terapeutikům**  
– **inhibitorům angiogeneze** (např. bevacizumab, sunitinib)
- **Metodika stanovení: průtoková cytometrie na základě exprese specifických povrchových markerů (CD 146, 31, 105 aj.)**

## Geny jako tumor markery

- **BCR-abl** gen na **filadelfském** chromozómu – **CML**
- gen **PML-RAR** – **promyelocytární leukémie**
- **genové mutace**, např. **BAT-26, APC, K-ras, p53** – **kolorektální Ca**; **BRCA1, 2, HER2/neu (=erbB2, viz. výše), c-myc, ras, p53** – **Ca prsu**

# Genetické změny při rozvoji kolorektálního Ca





# Relativní počet vyšetření vybraných nádorových markerů

