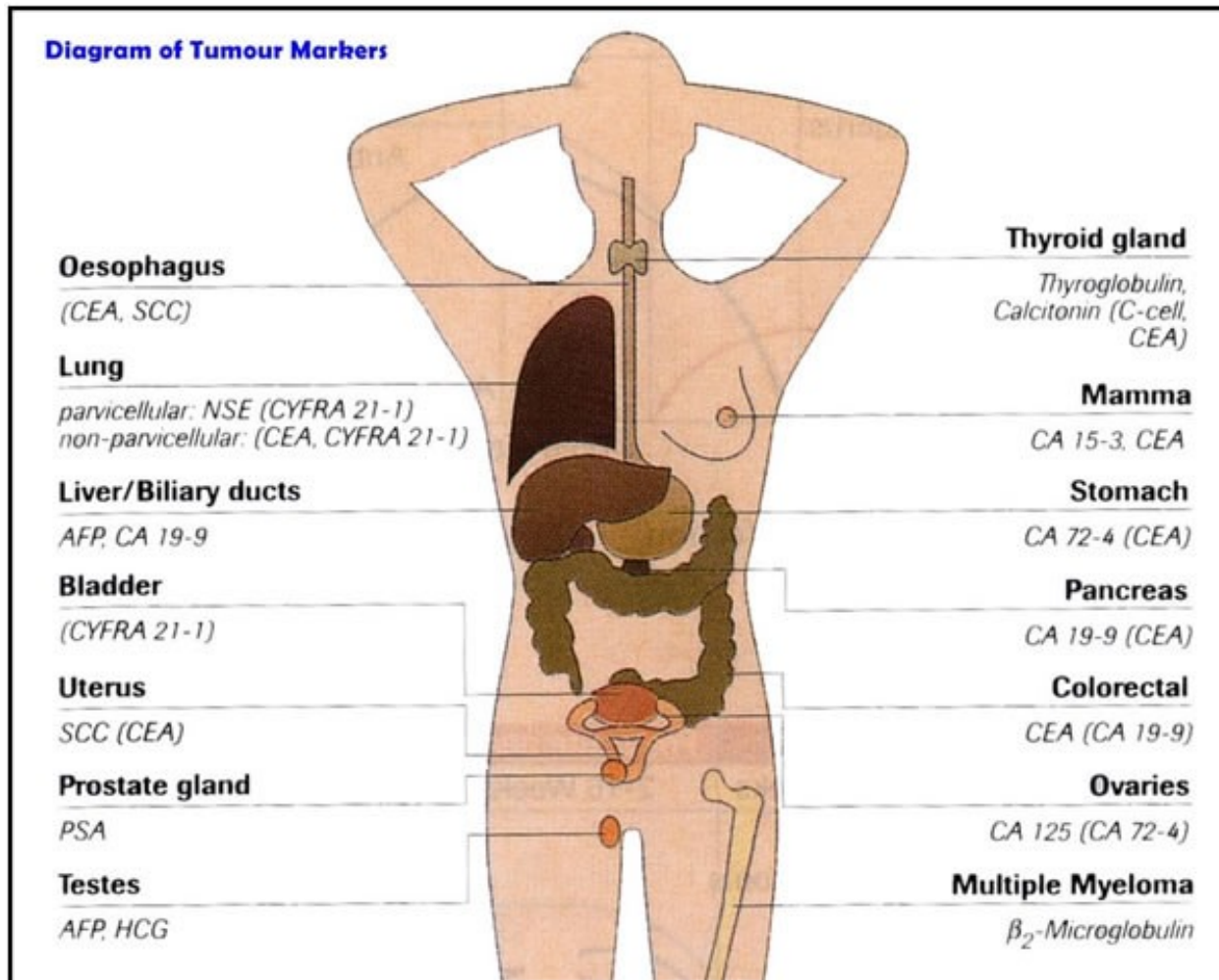


Tumorové markery

Tumorové markery



Biologická povaha nádorových markerů

Markery produkované tumorem

- Enzymy (LD,NSE, PSA)
- Immunoglobuliny (kompletní molekula nebo fragmenty)
- Hormony (hCG,PTH, ACTH, kalcitonin, gastrin, prolaktin,norepinefrin, epinefrin)
- Fragmenty glykoproteinů (CA19-9,CA125,CA15-3)
- Fragmenty cytokeratinů (TPS,CYFRA)
- Onkofetální antigeny (AFP,CEA)
- Molekuly receptorové povahy (estrogenový a progesteronový receptor)
- Cirkulující buněčné elementy (cirkulující nádorové buňky)

Ideální vlastnosti tumorových markerů

- Vysoká sensitivita a specificita
- Rozlišení mezi zdravou a nemocnou populací
- Záchyt časného stadia nemoci
- Určení prognózy choroby
- Snadno měřitelné, odpovídající cena za stanovení

Preanalytické aspekty

- Materiál – sérum
- PSA – odběr 48 hod po rektálním vyšetření prostaty, jízdy na kole, sexuální aktivitě
- SCCA, CA19-9 – kontaminace vzorku slinami nebo potem
- NSE, LD – hemolýza (oddělení séra od krvinek do 1 hodiny)

Screening nemoci

- Omezený význam (nízká sensitivita i specificita)
- Není možný záchyt v časném stadiu onemocnění

- AFP – karcinom jaterních buněk
- PSA

Diagnostika

- Pomocné místo v diagnostice – společně s ostatními vyšetřovacími metodami
- Důvod:
 - Vzestup koncentrací u benigních onemocnění – záněty, kuřáci
 - Vzestup není u každé osoby, u které je přítomen tumor
 - Hodnoty tumorového markeru jsou zvýšeny u více typů tumoru

Určení stadia choroby/prognózy

- Stanovení tumorového markeru může napomoci určit stadium onemocnění a prognózy nemoci
- PSA
- Beta2 mikroglobulin

Monitorování onemocnění

- Stanovení hladiny tumorového markeru slouží ke sledování úspěšnosti terapie – např. po chirurgickém odstranění tumoru, chemoterapii
- PSA
- HCG
- CA-125

Vlastní laboratorní analýza

- Metody imunoanalýzy
- Enzymatická aktivita

- Dlouhodobé sledování pacienta – vysoká reprodukovatelnost, stejná analytická nejistota

- Při změně technologie – nutno provést srovnávací měření (rebaselining)

- Tkáňové nádorové markery a DNA (standardní operační postupy)

Interpretace

- Neexistuje univerzální nádorový marker
- Vztah sensitivity a specificity – ROC křivka
- Senzitivita- správný záchyt nemocných
- Specificita - správná negativita u lidí bez nádorového onemocnění
- Neexistuje marker se 100% senzitivitou a specificitou

Interference

- Zkřížená reaktivita strukturálně podobných molekul (výrobci – možné interference)
- Hook efekt – vysoká koncentrace markeru překročí vazebnou schopnost pevné fáze (definice linearity měření)
- Carry-over (přenos analyzovaného markeru mezi vzorky)
- Interference heterofilních a lidských antimyších protilátek (HAMA)

Interpretace

- Screening:
 - PSA
 - Okultní krvácení u kolorektálního karcinomu
 - Vysoké riziko nádorového onemocnění
- Primární diagnostika:
- Staging:
- Prognóza: AFP, hCG, CEA, beta2mikroglobulin
- Sledování průběhu choroby: hlavní indikace
- Účinek terapie: významná indikace

Frekvence vyšetření

- Kriteria doporučená WHO
 - v průběhu terapie např. interval kratší než 1 měsíc
- Koncentrace nádorového markeru má být vyšetřena
 - před nasazením terapie
 - po ukončení terapie
 - při nejasném průběhu nemoci

Interpretace

- Hodnocení
 - zvýšená hladina u nemaligních onemocnění
 - poruchy vylučování
 - heterofilní protilátky u autoimunitních chorob
- Nutno znát biologický poločas
- Signifikantní změny:
 - Bez terapie: stoupající trend ve třech následujících odběrech i v hladinách do cut-off
 - Během terapie: nárůst o více než 25% značí progresi onemocnění, pokles o více jak 50% parciální remisi

Biologický poločas nádorových markerů v séru

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

CEA

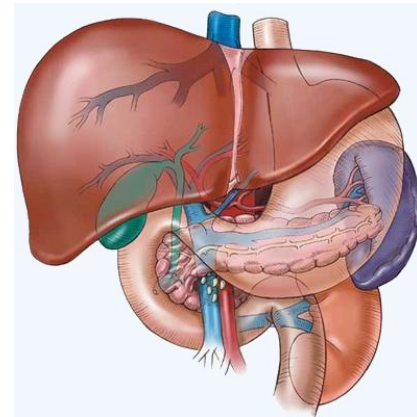
- Onkofetální glykoprotein
- V dospělosti omezeně syntetizován epiteliálními buňkami střevní sliznice, žaludku, bronchů
- Cut-off 5,0 ug/l

- Nelze použít pro screening a diagnostiku
- Monitorování průběhu onemocnění- karcinomy zažívacího traktu, mléčné žlázy, močového měchýře
- Zvýšení u benigních nebo premaligních lézí



AFP

- Onkofetální glykoprotein, embryonální žloutkový vak, fetální játra
- Cut-off 10ug/l, poločas 5 dnů
- Screening u pacientů s jaterní cirhózou, tumory ze zárodečných buněk
- Monitorování průběhu onemocnění
- Primární karcinom jater
- Embryonální nádory
- Nemaligní příčiny zvýšení – hepatitidy, těhotenství



Číslo, datum.. 1409/24/08/2018-11.54	moč..
Oddělení..... 3021 F10 Zo..R	moč..
Rodné číslo.. 601210/5247	plasm
Jméno..... JOKKA FILIP B.	moč+s
Diagnóza..... D139	krev.
Pojišťovna... 211 POJ. MV	IONTY
Lékař..... 72100039	jedno
F1 Komentář.....	plasm
-----Dat.nar.-----10/12/1988-M- (M/Ž)-----	
F9 VYŠETŘENÍ.....	F3 Sign(+-) +

Na = 141	KM = 331	B 12= 425	CKD = 1.62	D_ex=
K = 4.4	BilT= 9.1	FOL = 8.1-	PrVz= 1.00	h_ex=
Cl = 103	Gluk= 5.4	Ferr= 206.0	AKR =* Metod	m_ex=
Ca = 2.38	ALT = 0.73	CB = 79.6	PSM =4588.0	MAT =se
P = 0.95	AST = 0.56	Alb = 49.6	Se =?	
Mg = 0.86	GGT = 0.65	Trf = 2.31	VitD= 107.0	
Cu =?	ALP = 1.84	CRP =< 1.0	ARM = 90.93	
Zn =?	LD = 5.01+	hCG = 281+	K_LA= 61	
Urea= 3.7	Fe = 22.5	SAFP=1412.2+	R_ex= 2018	
Krea= 91	SatF= 0.39	CEA = 6.00+	M_ex= 8	

Pacient , muž 29 let, přichází pro bolesti břicha, které trvají asi 1 měsíc, hubnutí, nahmatal si rezistenci v břiše

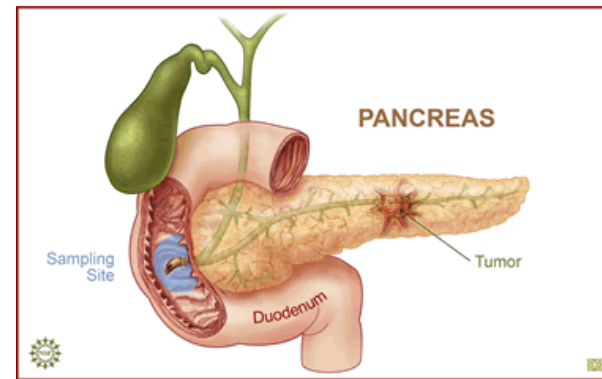
Provedena zobrazovací vyšetření – tumorozní masa v retroperitoneu, ultrazvuk varlete

Tumor varlete, provedena orchiektomie, histologický nález – germinativní tumor

Zahájena chemoterapie

CA 19-9

- Cut-off 40kU/l
- Není vhodný pro screening a stanovení dg. maligního onemocnění
- Nádory slinivky břišní
- Střevo, žlučové cesty, žaludek



- Zvýšení u cholestázy, zánětlivá onemocnění žaludku, střeva, slinivky a jater

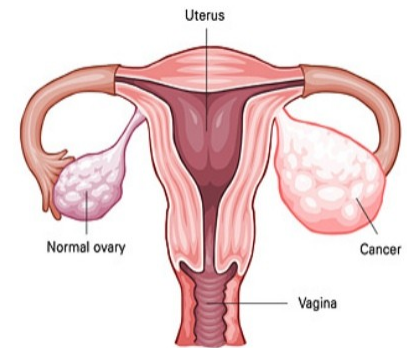
CA 15-3

- Antigen epiteliálního mucinu, syntetizován v dospělosti v epiteliálních buňkách vývodů mléčné žlázy, slinných žláz a bronchů
- Cut-off 35 kU/l
- Nelze pro screening (vyjimka vybrané skupiny pacientů)
- Monitorování nemocných s karcinomem prsu
- Nemaligní příčiny zvýšení: benigní onemocnění prsu, GIT, hepatitidy, CHRI, chronická bronchitida, pneumonie



CA-125

- Glykoprotein s vysokým podílem sacharidů
- Produkován fetálními epiteliálními tkáněmi
- Zvýšení u karcinomu ovárií serózního typu
- Screening v případě rodinné dispozice
- Nemaligní příčiny zvýšení: chronická onemocnění jater, peritonitis, benigní onemocnění ovárií



CA 72-4

- Fyziologicky produkuje plod v žaludku, jícnu a pankreatu
- Cut-off: 7kU/l
- Monitorování maligní nádory horního GIT, mucinózní typ ovariálního karcinomu
- Příčiny nemaligního zvýšení chronické záněty GIT, jaterní cirhóza

CYFRA 21-1 (fragment cytokeratinu 19)

- Solubilní fragment cytokeratinu 19 (strukturální protein epitelových buněk)
- Cut-off: 3,3 ug/l
- Screening a stanovení diagnózy nelze použít

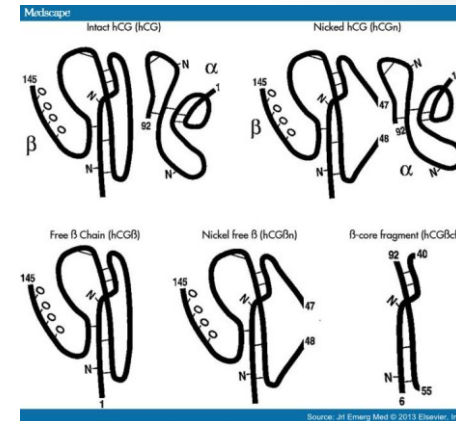
- Monitorání průběhu choroby – epidermoidní karcinomy plic, karcinomy močového měchýře, epidermoidní nádory čípku děložního

- Nemaligní příčiny zvýšení: chronické záněty, astma, infekce respiračního traktu

hCG

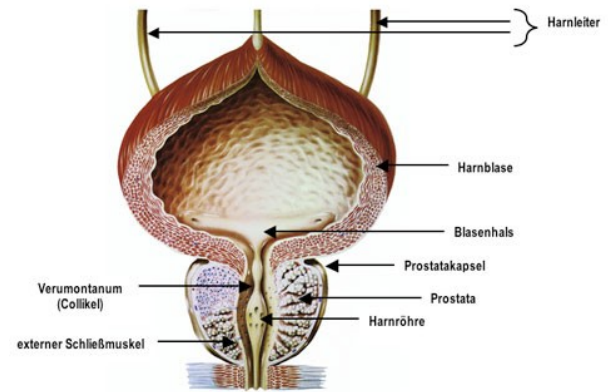
- Glykoprotein (2 podjednotky)
- Tvoří ho buňky trofoblastu a placenty v těhotenství
- Cut-off 10 IU/l

- Screening u symptomatických osob při podezření na nádor varlat, choriokarcinomy
- Normální zvýšení v těhotenství, ovariální cysty



PSA

- Proteáza – zkapalnění seminální tekutiny
- V séru inaktivace vazbou na alfa1-antichymotrypsin, určitý podíl volná frakce PSA
- Zvýšení specifity: Cut-off: věková závislost
 - Do 50 let 2,5ug/l
 - Do 60 let 3,5 ug/l
 - Do 70 let 4,5 ug/l
 - Starší do 6,5 ug/l
- Frakce fPSA/PSA u maligního nádoru 0-15%,u benigního onemocnění nad 20%
- Screening karcinomu prostaty , monitorování při terapii
- Příčiny zvýšení z jiných příčin: digitální rektální vyšetření prostaty,předchozí biopsie prostaty,záněť prostaty



NSE(neuron-specifická enoláza)

- Je produkován v nervové a plicní tkáni plodu
- V dospělosti – nervová tkáň, v procesu glykolýzy
- Cut-off: 15ug/l

- Není vhodné pro screening a stanovení diagnózy
- Monitorování pac. s neuroblastomy a malobuněčné karcinomy plic

- Zvýšení z nemaligních příčin: plicní a jaterní choroby

S-100 beta

- Poprvé popsán v centrálním nervovém systému
- Cut-off: 0,1ug/l
- Ne pro screening a diagnostiku

- Monitorování nemocných s maligním melanomem, mozkové maligní nádory
- Zvýšené hladiny z nemaligních příčin – akutní poškození mozku

SCCA (antigen skvamozních buněk)

- Prokázán u pacientek s karcinomem čípku děložního
- Citlivý na kontaminaci slinami, potem
- Cut-off: 1,5 ug/l

- Monitorace průběhu onemocnění (děložní čípek, tělo dělohy, orofaciální oblast, epitelové nádory plic)

Chromogranin A

- Glykoprotein – sekreční granula v neuroendokrinních tkáních
- Cut-off: 35ug/l
- Neuroendokrinní malignity (gastro-enteropankreatické neuroendokrinní tumory, neuroblastomy...)
- Nemaligní příčiny zvýšení: terapie kortikoidy, poruchy ledvin a jater

Beta2-mikroglobulin

- Extracelulární doména lidského leukocytárního antigenu HLA I.třídy, přítomen ve všech buňkách kromě erytrocytů
- Cut-off: 2,4 mg/l
- Nelze pro screening i diagnostiku
- Zvýšení – systémové onemocnění B-lymfocytárního původu, mnohočetný myelom, leukemie
- Nemaligní příčiny zvýšení – snížená funkce ledvin, chronická autoimunitní onemocnění