

1) Onkofetální antigeny

- CEA (karcinoembryonální antigen)
- AFP (α1-fetoprotein)
- CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9)
- CA 50 (carbohydrate antigen 50)
- CA 195 (carbohydrate antigen 195)
CA 242 (carbohydrate antigen 242)
- CA 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, = Tu asociovaný antigen - TAG 72)
- CA 125 (carbohydrate antigen 125)
- CA 15-3 (carbohydrate antigen 15-3)
- MCA (mucinous carcinoma antigen), MSA (mamární sérový antigen)
- SCC, lépe SCCA (squamous cell carcinoma antigen)
- CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment)

CEA (karcinoembryonální antigen)

- onkofetální glykoprotein vyskytující se především v epitelu GIT, bronchů a prsní žlázy; nejdéle stanovovaný Tu marker,
- *podílí se pravděpodobně na procesu adheze a metastazování buněk*
- ↑: ***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; patologické hodnoty 8,0 ng/ml;**

AFP (α1-fetoprotein)

- onkofetální protein fyziologicky produkován 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 mg/l

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 tvoří 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**

2) onkoplacentární antigeny:

- hCG (lidský choriový gonadotropin)
- SP-1 (Schwangerschaftsprotein;
b₁-specifický těhotenský glykoprotein)

hCG (lidský choriový gonadotropin)

- Glykoprotein (sialová kyselina) **tvořený trofoblastickými buňkami placenty**. Skládá se z α a **β podjednotky**, která může být štěpena na močový gonadotropinový peptid **β -core fragment**. Stanovuje se celk. hCG, β -podjednotka (nejčastěji) nebo β -core fragment.
- **↑**:
 - *mola hydatidosa, chorio Ca, 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**
- **Jeho hladina v séru se zvyšuje s růstem nádoru**
- **cut off < 2,00 IU/l muži, < 10,00 IU/l netěhotné ženy (β hCG)**

TEST

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

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

3) enzymy:

- PSA (prostatický sérový antigen)
- NSE (neuron specifická enoláza)
- ProGRP (pro-gastrin-releasing peptide)
- TK (thymidinkináza)
- LD (laktátdehydrogenáza)
- ALP (alkalická fosfatáza)
- Tumor M2-PK
(nádorový izoenzym pyruvátkinázy)
- GC-C (guanylyl-cykláza c)
- Kathepsiny

TEST

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, sekretována do seminální tekutiny, kt. zkapalňuje. V séru 85% ve formě vázané (α_1 -antichymotrypsin, α_2 -makroglobulin) a volný – fPSA.
- Poměr volného a vázaného PSA je důležitý pro rozlišení benigní hypertrofie od adenokarcinomu prostaty
- ↑: *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)

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 mg/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), inkorporace Thymidinu do DNA, během S fáze.
- 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, perniciozní a megaloblastická anémie
- In: **dg a monitoring hemoblastóz a lymfomů**
 - doplňkový marker u všech nádorových diagnóz pro určení stupně proliferace, signalizuje ↑ agresivitu
 - velikost koreluje s velikostí nádoru, i s proliferační aktivitou
- **cut off < 9 IU/l (hladinu stanovit před zahájením chemoterapie, inhibitory syntézy DNA způsobí falešnou pozitivitu TK!)**

LD (laktátdehydrogenáza)

- enzym glykolýzy (laktát \leftrightarrow pyruvát). Vyšetření je velmi nespecifické. Hladina koreluje s velikostí nádorové masy.
- v současnosti LD i její izoenzymy řadíme k obsoletním vyšetřením!
- \uparrow :
 - * hematologické malignity, zvláště akutní leukemie, non-hodgkinský lymfom
 - * ostatní nádory
 - * \uparrow 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 mkat/l, ♀ 3,3 - 6,3 mkat/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 mkat/l, 1 měsíc - 15 let
1,35-7,5 mkat/l, novorozenci 1,2-6,3
mkat/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

4) hormony:

- Prolaktin
- ACTH (adrenokortikotropní hormon)
- PTH (parathormon)
- Kalcitonin
- Další hormony - inzulin, glukagon, VIP, gastrin, dopamin, adrenalin, noradrenalin
- TG (tyreoglobulin)

TEST

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**
prostaty, prsu

* Ca

- **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)

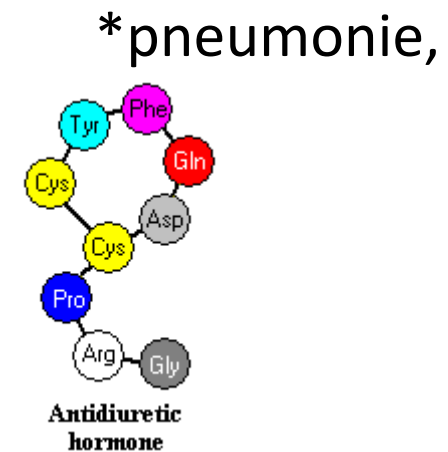
- polypeptidický (39 AK) hormon předního laloku hypofýzy, stimuluje sekreci glukokortikoidů. Jeho sekrece stimulována kortikotropin-releasing hormonem hypotalamu.
- ↑: ***nádory hypofýzy**
***ektopická tvorba**: SCLC, Ca pankreatu, prsu, GIT *m.
Addison, centrální Cushingův sy
- **fyziologické rozmezí 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**
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 produkováný parafolikulárními (=C) buňkami štítné žlázy. Potlačuje uvolňování 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 ≤ 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
Basedow, tyroiditida, akutní intermitentní
jaterní postižení, VVV
těhotenství, novorozenci, estrogeny
* m. porfyrie,
*
- 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)**

5) sérové bílkoviny:

- **Feritin**
- **β_2 -M (β_2 -mikroglobulin)**
- **Monoklonální imunoglobuliny (paraproteiny)**
- **hMAM, MGB 1 (human mamaglobin)**

Feritin

- zásobní protein obsahující železo (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 $\mu\text{g/l}$

β_2 -M (β_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 κ a λ (Bence-Jonesovy bílkoviny)**, ty vzhledem k nízké Mr (cca 22000) přecházejí do moče → prerenální „over-flow“ proteinurie.

- ↑: ***mnohočetný myelom, Waldenströмова makroglobulinémie, lymfomy, leukémie, osteogenní kostní metastázy** Sa,

***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 $\kappa/\lambda = 0,26-1,65$, jiné u CHRI;

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**

6) receptory (tkáňové markery):

- Estrogenový a progesteronový receptor
- Amplifikace Her2
- EGFR (epidermal growth factor receptor)

TEST

Estrogenový a progesteronový receptor

- **Nejvýznamnější prognostické markery Ca prsu.**
Průkaz v homogenátu nádorové tkáně
(imunohistochemicky, ELISA, ligandovou analýzou).
- **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 (imunohistochemický) 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)**

- **7) ostatní:**
- **Aneuploidie DNA**
- **TPA, TPS [tkáňový polypeptidický (specifický) antigen]**
- **CgA (chromogranin A)**
- **Neuropeptid Y**
- **S-100 b**
- **5-HIOK (5-hydroxyindoloctová kyselina)**

DNA plodie

Aneuploidie DNA- odchylky od normálního počtu chromozomů

- **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**

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**

S-100 β

- **Ca²⁺- vázající protein exprimovaný gliovými a Schwanovými bb. NS a melanomy. S-100** je homo nebo heterodimer z podjednotek α a β (NS β - β , sval α - α). Účastní se přenosu signálu, regulace enzymové aktivity a homeostázy → **stimuluje růst neuronů a ↑ jejich přežití.**
- ↑: * **maligní melanom klin. stadia II, III a IV** (α -podj. v dysplastických névech, β -podj. = invazivita)
 - * Downova a Alzheimerova chor.
 - * poranění mozku, kostí, infekty
- In: **monitoring maligního melanomu**
- **cut off < 0,1 μ 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 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 | CA 72-4 | D, (C) |
| | CA 19-9 a CEA | | 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) |

10. nádorové markery

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

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 | – | – |

10 národové markery

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

- **β -CTX (β -Cross Laps, C-terminální telopeptid): marker kostní resorpce**
- In: **dg kostního rozsevu solidních Tu (hl. CaP), monitoring účinnosti antiresorpční terapie**
- **ref. hodnota < 0,704 μ 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.)
- **↑: *osteolytické metastázy**
***revmatoidní artritida, imobilizace, ↓ renální fce**
- In: **monitoring léčby**
- **cut off 5,3 μ g/l**

Nové biomarkery v diagnostice mezoteliomu

Mezoteliom je nádor vycházející z mezotelu (výstelka tělních dutin pocházející z coelomového epitelu – [mezodermálního](#) původu).

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

Biologická povaha mezoteliomu může být benigní i maligní (u maligních mezoteliomů je charakteristické implantační metastazování – diseminace po seróze (tzv. *difuzní maligní mezoteliom*), vzniká deskovité ztlustění viscerálního i parietálního serózního listu, dále nádor invazivně vrůstá do tělní stěny a do vnitřních [orgánů](#)).

Další perspektivní prognostické a prediktivní markery

- **MMP-7 (matrilyzin):** 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 α (rozpustný fragment receptoru pro interleukin 2 α)**: 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**

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**

TEST

8) CIRKULUJÍCÍ BUNĚČNÉ ELEMENTY

Maligní buňky cirkulují v periferní krvi pacientů se solidním nádorem. Je možné je detekovat na základě přítomnosti nukleových kyselin; stanovení na základě průkazu DNA je vhodné především u nádorů se specifickými genetickými abnormalitami (detekce fúzních genů, mutace Ras, či p53) častěji se provádí stanovení na základě qrt-PCR mRNA, kdy je cílový transkript exprimován specificky v nádorových buňkách (gen pro CEA, AFP, tyrozinázu).

Hodnocení: Cirkulující nádorové buňky je možné detekovat metodami molekulární biologie a pomocí průtokové cytometrie, většinou na základě exprese povrchových znaků epiteliálních buněk nebo adhezivních molekul (EpCAM). Před touto metodou je možné předřadit koncentrační krok založený na izolaci buněk pomocí paramagnetických částic.

Doporučené použití pro klinické účely: Jde o postupy nové, vhodné spíše pro specializovaná pracoviště.

Množství nádorových buněk cirkulujících v periferní krvi se zdá být prognostickým faktorem a ukazatelem progresu a rozsahu onemocnění, především u melanomu, karcinomu prsu, prostaty a kolorekta.

Markery angiogeneze

- **CEC (cirkulující endotelové bb.) a EPC (cirkulující endoteliální prekurzory)**

Nádorová angiogeneze/neovaskularizace umožňuje růst nádoru!

Význam stanovení díky novým terapeutikům

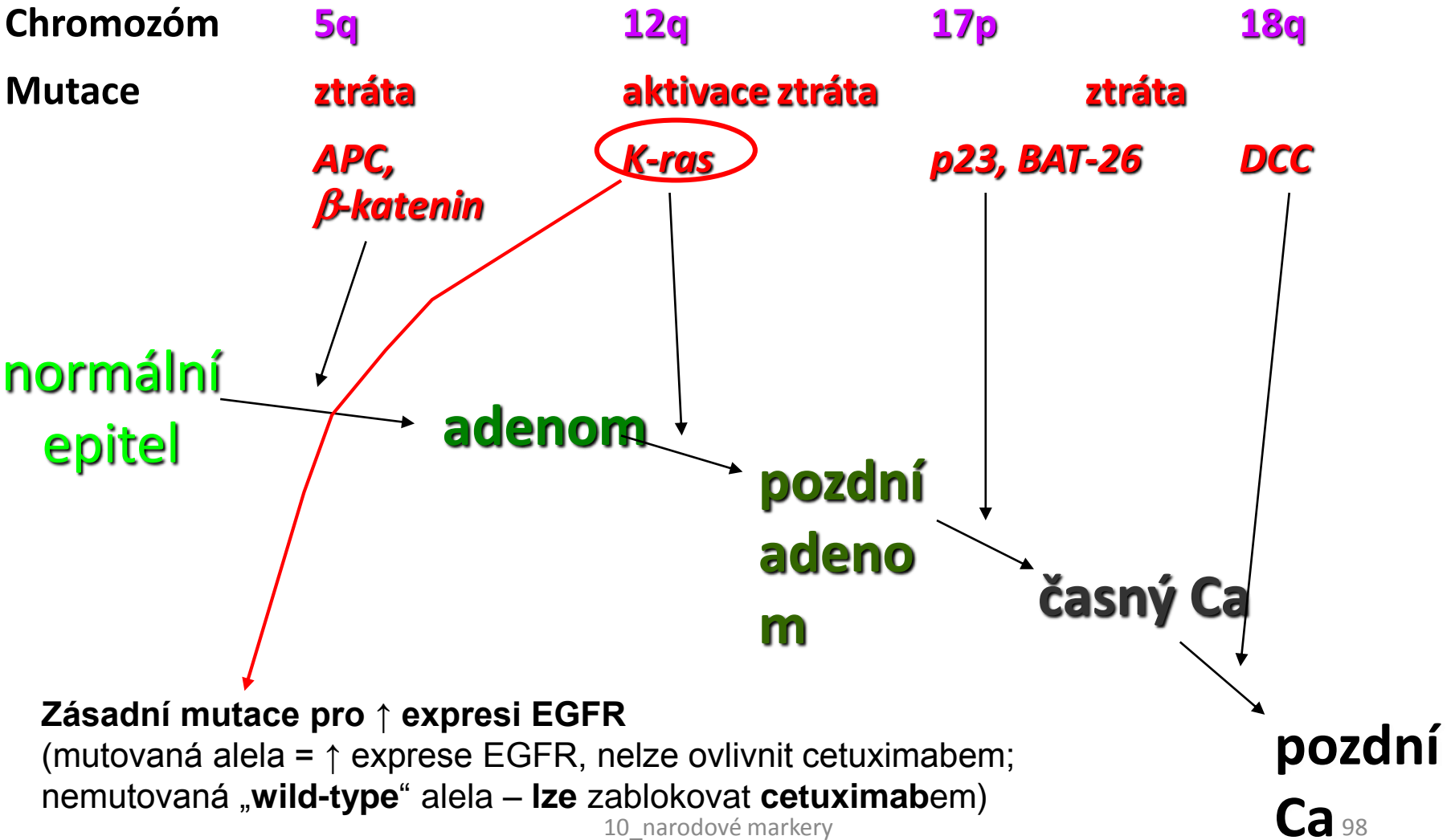
- **inhibitorům angiogeneze** (např. bevacizumab, sunitinib)

Metodika stanovení: průtoková cytometrie na základě exprese specifických povrchových markerů (CD 146, 31, 105 aj.)

Angiogenezi přímo v nádoru je možné stanovit na základě hodnocení **denzity kapilár ve tkáni** a na úrovni systémové je možné detekovat řadu **aktivátorů** např. **VEGF, bFGF, IL-8, EGF** nebo **inhibitorů** (angiostatin, endostatin, trombospondin) angiogeneze, které se do periferní krve uvolňují z nádoru. Rada těchto molekul je produkována krevními destičkami, případně leukocyty, proto sérum není vhodným materiálem pro stanovení těchto molekul. **Nejvhodnějším materiálem se zdá být plazma s aditivou** inhibujícími aktivaci destiček (CTADzkumavka). Aktivaci angiogeneze lze hodnotit na základě přítomnosti endoteliálních buněk v cirkulaci.

Hodnocení: Průtokovou cytometrií na základě exprese specifických povrchových markerů (CD146, CD31, VEGF-R2, CD105) je možné detekovat různé buněčné subsety včetně aktivovaných endoteliálních buněk, zralých endoteliálních buněk, a endoteliálních progenitorů odvozených z kostní dřeně. Doporučené použití pro klinické účely: I když jde zatím spíše o metody vhodné pro specializovaná pracoviště, má hodnocení parametrů angiogeneze narůstající význam především díky novým protinádorovým terapeutikům - inhibitorům angiogeneze např. bevacizumab, sunitinib.

Genetické změny při rozvoji kolorektálního Ca



Co je dobré si zapamatovat:

I. Látky známé jako tumor markery se v určité koncentraci vyskytují v těle každého z nás. U většiny zdravých jedinců se nicméně vyskytují v nízké koncentraci. Je to zvýšená koncentrace tumor markerů, co nás znepokojuje, nikoliv jejich pouhá přítomnost.

II. Tumor markery nejsou příliš spolehlivé. Může se snadno stát, že u člověka s nádorem nebudou zvýšené, nebo že naopak budou zvýšené u člověka bez nádorového onemocnění (záněty, nezhoubné nádory, neznámá příčina). Proto je náhodně zjištěné zvýšení specifického tumor markeru spíše určitým vodítkem, že se v určité tělní soustavě může dít něco nenormálního, a že bychom měli tuto soustavu dále vyšetřovat.

III. Kupodivu největší význam tumor markerů je až **po** nálezů určitého nádoru. Růst koncentrace příslušného tumor markeru v krvi je totiž velmi často přímo úměrný počtu nádorových buněk v těle. Pokud víme o existenci nádoru, změříme koncentraci příslušného tumor markeru a pak začneme s léčbou (chirurgie, ozařování, chemoterapie). Během léčby průběžně sledujeme koncentraci tumor markeru a v případě úspěšné likvidace nádoru by měla koncentrace klesat. Po zaléčení pacient dochází na pravidelné kontroly, kde se opět zjišťují koncentrace tumor markeru. Zůstávají-li nízké, stav pacienta je stabilizovaný. Pokud se jejich hodnota zvýší, znamená to, že se nádorový proces opět rozeběhl, a že je nutná další léčba.