

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 nebo organismem
jako odpověď' na nádorové
bujení**

Nádorové markery

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

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



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

Ideální tumor marker by měl splňovat tato kritéria:

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

Orgánová specifita

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

Hlavní marker

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

Vedlejší marker

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

Doplňkový marker

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

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



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

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



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

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



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

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



Onkofetální antigeny

- **látky vyskytující se ve vysokých koncentracích u plodu (na povrchu diferencujících se buněk) a při přítomnosti nádorového onemocnění u dospělých**
- **u zdravých dospělých osob hladina velmi nízká**
- **hladina koreluje s velikostí nádorové masy**
- **stanovení má význam hlavně pro určení prognózy a kontrolu léčby**
- **většina tumor markerů**

- **př.: CEA, AFP, hCG, CA 15-3, CA 19-9, CA 50, CA 72-4, CA 125**

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



Enzymy

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

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



Hormony

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

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



Receptory

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

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



Ostatní

- 1. tkáněmi produkované látky, které nelze zařadit do žádné z předchozích skupin**
 - 2. látky produkované organismem nespecificky v reakci na přítomnost malignity**
- **př.: 1) TPA, TPS, CYFRA 21-1, 2) feritin, β_2 -mikroglobulin, imunoglobuliny**

TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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



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

INDIKACE K VYŠETŘENÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

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

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

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

Marker

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

CEA

(karcinoembryonální antigen)

- onkofetální glykoprotein vyskytující se především v epitelu GIT, bronchů a prsní žlázy
- ↑: *Ca GIT, pankreatu, plic, prsu
*Ca vaječníků, dělohy, prostaty
*chronické selhání ledvin, jater, nespecifické střevní záněty, TBC, autoimunitní choroby ad.
*kuřáci
- In: **kontrola léčby kolorektálního Ca a Ca prsu, určení prognózy kolorektálního Ca, dif.dg. ovariálních tumorů**
- $\leq 4,6$ IU/ml nebo < 5 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**
- **≤ 10 IU/ml**

hCG

(lidský choriový gonadotropin)

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

CA 15-3

(carbohydrate antigen 15-3)

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

CA 19-9

(carbohydrate antigen 19-9)

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

CA 50 (carbohydrate antigen 50)

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

CA 72-4

(carbohydrate antigen 72-4)

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

CA 125

(carbohydrate antigen 125)

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

TK

(thymidinkináza)

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

NSE

(neuron specifická enoláza)

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

LD

(laktátdehydrogenáza)

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

PAP

(prostatičká kyselá fosfatáza)

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

(f)PSA

((volný) prostatický specifický antigen)

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

ACTH

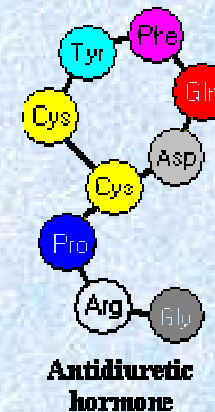
(adrenokortikotropní hormon)

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

ADH

(antidiuretický hormon)

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



PTH (parathormon)

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

Kalcitonin

- Peptidový (32 AK) hormon produkováný 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**
- ≤ 19 ng/l

Prolaktin

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

TPA, TPS (tkáňový polypeptidický (specifický) antigen)

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

SCC

(secretory component, squamous cell carcinoma antigen)

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

CYFRA 21-1

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

Feritin

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

β_2 -mikroglobulin

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

Katepsiny

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

Relativní počet vyšetření vybraných nádorových markerů

