

Nádorové markery

Michaela Králíková

Biochemický ústav LF MU

INDIKACE K VYŠETŘENÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- screening (Hb ve stolici)
- **primární diagnostika a dif. dg.**
- **staging**
- **monitoring, sledování účinnosti protinádorové léčby**
- nejčastější
- **prognóza**

Nádorové markery v laboratoři klinické biochemie



TŘÍDĚNÍ NÁDOROVÝCH MARKERŮ

- **podle průkazu:** humorální, celulární
- **podle chemické struktury:** glykoproteiny, glykolipidy, polypeptidy, imunoglobuliny, polyaminy
- **podle funkce:** onkofetální antigeny, onkoplacentární antigeny, enzymy, hormony, sérové bílkoviny, receptory
- **podle orgánové specifity**

Orgánová specifita vybraných nádorových markerů

- **vysoká:** **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 vysoká:** **CA 19-9 - Ca pankreatu**
 CA 125 - ovariální Ca
 CA 15-3 - mammární Ca

- **relativně nízká:** **CEA, TPA**

Onkofetální antigeny

látky vyskytující se ve vysokých koncentracích u plodu (na povrchu diferencujících se buněk) a při přítomnosti nádorového onemocnění u dospělých

- **CEA**
- **CA** (carbohydrate antigens)
- **AFP**

- **SCC** (squamous cell carcinoma)
- **MCA** (mucinous carcinoma antigen)
- **MSA** (mamární sérový antigen)
- **TATI** (tumor associated trypsin inhibitor)

CEA (karcinoembryonální antigen)

- onkofetální glykoprotein vyskytující se především v epitelu GIT, bronchů a prsní žlázy; **nejdéle stanovovaný Tu marker** (objev 1965)
- produkce sliznicí střeva v fetálním období (prokazatelný od 8. t. g., možnost přechodu placentou), po porodu ustává, v dospělosti prakticky neměřitelný
- ↑: ***Ca tlustého střeva, pankreatu, žaludku, žlučových cest, plic, prsu**
 - *Ca vaječníků, dělohy, prostaty
 - *chronické selhání ledvin, jater, nespecifické střevní záněty, TBC, autoimunitní choroby ad.
 - *kuřáci

CEA (karcinoembryonální antigen)

- Indikace:

monitorace léčebné odpovědi kolorektálního Ca, Ca prsu, plicních tumorů, určení prognózy kolorektálního Ca, Ca plic, dif. dg. maligních pleurálních výpotků

- cut off < 5,0 ng/ml



Kolorektální karcinom

Účast cílové populace

~
20 - 30 %

- Možnosti prevence:

Primární

Úprava životního stylu,
stravování

Sekundární

Celoplošný screening od 1.7.2000 -
cyklické vyšetření stolice na okultní
krvácení u bezpříznakových jedinců od 50
let věku
nebo
screeningová kolonoskopie u pacientů od
55 let. Po absolvování kolonoskopie není
testování na okultní krvácení ve stolici
prováděno po dobu 10 let.



CA (carbohydrate, carcinoma, cancer antigens)

- **glykoproteiny a epitopy molekul glykoproteinů** tvořených fyziologicky prenatálně, postnatálně typicky u nádorových buněk
- Některé CA jsou glykoproteiny (19-9, 72-4, 125), jiné jen odlišné epitopy téhož glykoproteinu (CA 15-3 a CA 27-29).

CA 72-4 (carbohydrate antigen 72-4) TAG 72 (tumor associated glycoprotein 72)

- glykoprotein produkováný 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
- Indikace: monitoring Ca žaludku (marker 1. volby), pankreatu a ovarií
- cut off ≤ 7 IU/ml

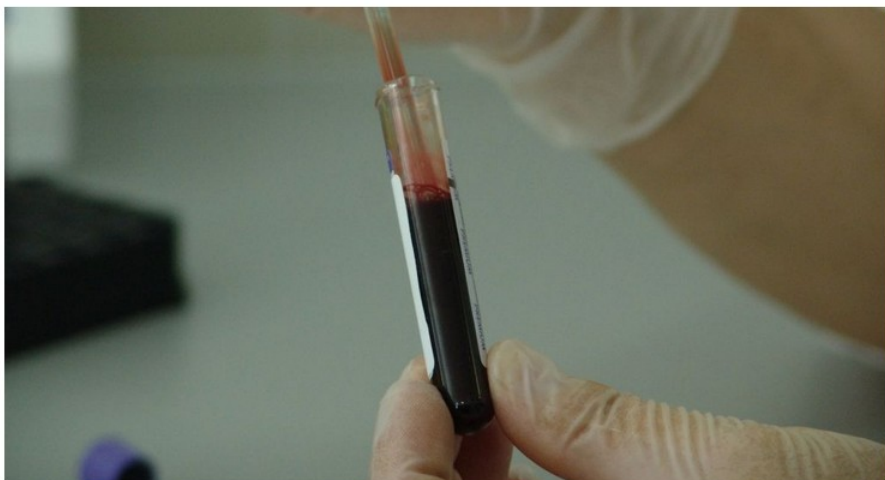
Cílová struktura cytostatik
anatumomab, mafenatox, minretumomab.

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, jater, žaludku a střeva
- Indikace: **monitoring Ca pankreatu, žaludku a kolorektálního Ca, dg a monitoring Ca žlučníku, žlučových cest a jater**
- **cut off ≤ 40 IU/ml**

CA 19-9 negativní pacienti

- přibližně 10 % kavkazské populace
- CA 19-9 není exprimován ani u velkých nádorů
- osoby postrádající Lewisův antigen (Le-a,b antigen KS adsorbce na ery; sekrece endotel, GIT)
- deficit fukosyltransferázy (transfer L-fukosy z GDP-fukosy na oligosacharid. substrát ; rce nutná pro syntézu Le-a,b i CA 19-9)



aktuality 26. října 2020 | Věra Přibyllová | 2 minuty

Rakovinu slinivky odhalí analýza krve. Univerzita Pardubice získala patent

Metoda diagnostiky rakoviny slinivky analytického chemika Michala Holčapka z Fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice získala evropský patent. Jeho skupina popsala možnost, jak zjistit nemoc již v počáteční fázi a pouze z analýzy krve. Tím se rýsuje šance pro miliony lidí, kteří se dnes o tomto onemocnění dozvědí příliš pozdě.

Špičkový chemik se i díky tomuto objevu letos **dostal mezi 60 nejlepších analytických chemiků světa** podle The Power List 2020 v časopise The Analytical Scientist.

„Patent slouží k ochraně naší metodiky na diagnózu karcinomu slinivky na základě lipidomické analýzy tělních tekutin. Věříme, že je také dalším krokem k využití v klinické praxi. Metodika je vhodná pro velkokapacitní screening až dvaceti tisíců vzorků za rok a dokáže detekovat nemoc se správností přes devadesát procent,“ říká profesor Holčápek.

„Patent slouží k ochraně naší metodiky na diagnózu karcinomu slinivky na základě lipidomické analýzy tělních tekutin. Věříme, že je také dalším krokem k využití v klinické praxi. Metodika je vhodná pro velkokapacitní screening až dvaceti tisíců vzorků za rok a dokáže detekovat nemoc se správností přes devadesát procent,“ říká profesor Holčápek.

Patentovaná metodika profesora Holčapka využívá pro diagnostiku analýzu krve, ve které se kvantitativně a s využitím interních standardů stanovuje alespoň 60 lipidů pomocí hmotnostní spektrometrie.

PŘIHLASTE SI NEWSLETTER

Jméno E-mail

Karcinom slinivky je maligní nádorové onemocnění, u kterého je (podle **American Cancer Society**) pouze desetiprocentní šance na pětileté dožití. To je vůbec nejméně ze všech známých typů rakoviny. Tento typ rakoviny je navíc v počáteční fázi bez jakýchkoliv příznaků, a ve chvíli, kdy se diagnóza stanoví, již pacientovi většinou nelze pomoci. Včasný screening karcinomu slinivky je proto nejdůležitější.

Úspěšné výsledky chemiků z Univerzity Pardubice se podařilo zopakovat i na spolupracujících pracovištích v Německu a v Singapuru. Nedávno si vědecký tým Michala Holčapka také ověřil, že je možné metodiku použít i v klinické laboratoři, která nemá předchozí zkušenosti s analýzou lipidů.



„Dalším důležitým krokem bude klinická validace, což je studie, kterou se musí ověřit reálný přínos včasné diagnostiky karcinomu slinivky před vlastním využitím v praxi. Bez silného partnera by organizace takové studie byla obtížná. Proto v současné době ve spolupráci s univerzitním Centrem pro transfer technologií a znalostí jednáme s možným strategickým partnerem, který pomůže zavedení diagnostiky do klinické praxe,“ dodal Holčápek.

Metodika z Univerzity Pardubice by se podle klinické praxe využívala nejčastěji u tří skupin osob. Zvýšené riziko onemocnění rakovinou slinivky mají nově diagnostikovaní pacienti s cukrovkou 2. typu starší 50 let, lidé s dědičných výskytem onemocnění v rodině, a lidé, u kterých se projeví tzv. nespecifické symptomy, tedy příznaky neodpovídající určité nemoci.



Jak zlepšit léčbu rakoviny? V Ostravě vymýšlejí, jak ji zlevnit a ušít lidem na míru
Rozhovor s Michalem Šimčíčkem a Julim R. Bağöem z Blood Cancer Research Group při Lékařské fakultě Ostravské univerzity



Nechci se ohlédnout a vidět ztracený čas, říká biolog Marek Mráz
Seriál: Představujeme české držitele prestižních ERC grantů



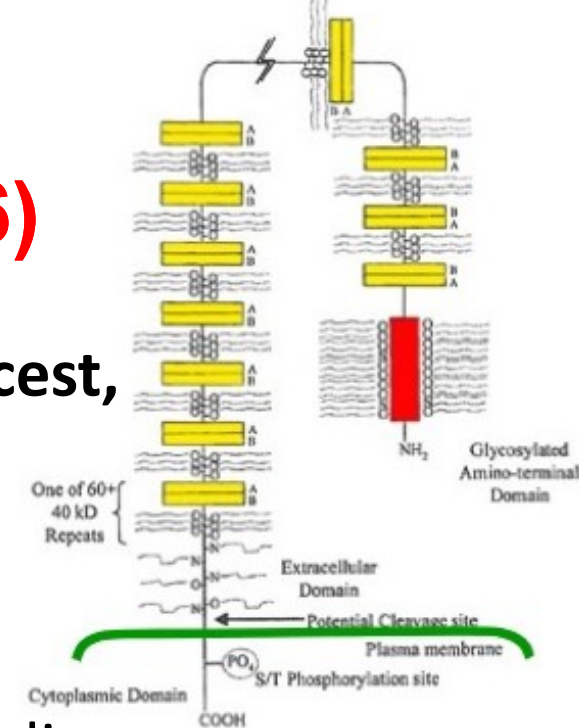
Teorie her zvyšuje šanci na přežití metastatické rakoviny
Rozhovor s matematickou Kateřinou Staňkovou o zefektivňování léčby onkologických pacientů.



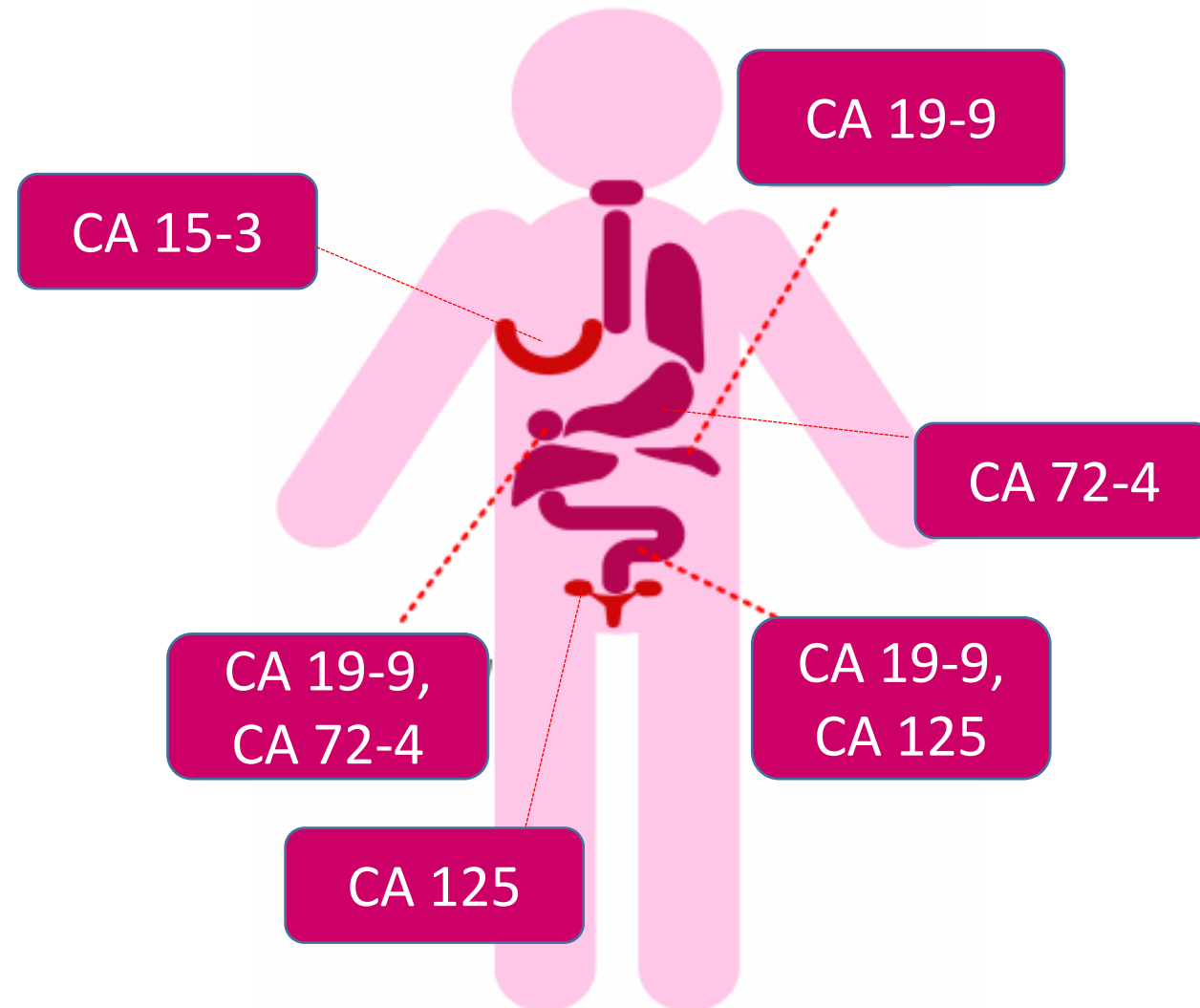
Věda nezná hranice. A k tomu musíme vést i studenty
Rozhovor s novým rektorem Univerzity Pardubice Jiřím Málkem.

CA 125 (carbohydrate antigen 125, mucin 16)

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



CA (carbohydrate, carcinoma antigens)



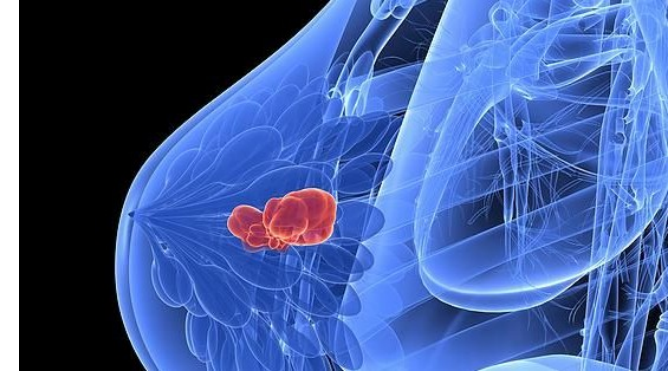
CA 15-3 (carbohydrate antigen 15-3)

- epitop glykoproteinů kódovaného tumor-asociovaným genem MUC 1, 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)
- Indikace: monitoring Ca prsu
- cut off ≤ 35 IU/ml

CA 15-3 a CEA – základní markery karcinomu prsu

- **2. nejčastější zhoubný nádor u žen**
- Incidence - milion žen ročně celosvětově
- 90 - 95 % sporadické
- 5 - 10% dědičného původu - nejčastěji zárodečné mutace genů BCRA1 a 2 – možnost testování DNA z periferních lymfocytů
- Celoživotní riziko vzniku nádoru v případě mutace BRCA1 a 2 je 87 %, u žen bez mutace 8-10 %

- Sekundární prevence – cyklické mamografické nebo UTZ vyšetření od 45 let věku



AFP (α 1-fetoprotein)

- **onkofetální protein fyziologicky produkováný žloutkovým váčkem a játry plodu – fetální analog albuminu s transportní fcí (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 μ g/l**

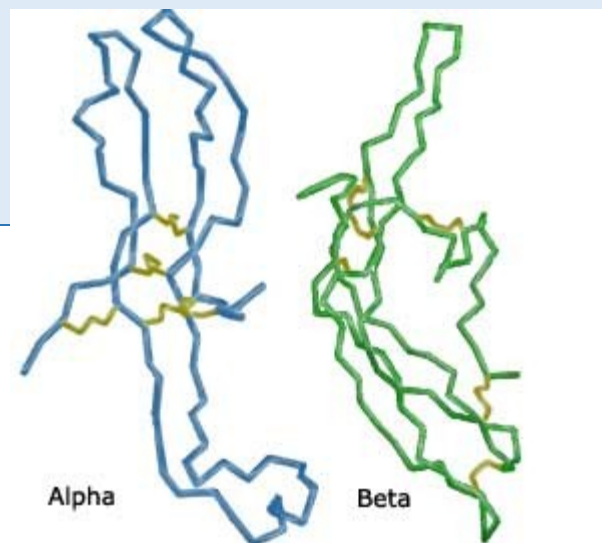
SCC, SCCA (squamous cell carcinoma antigen)

- 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!)

Onkoplacentární antigeny

Látky produkované trofoblastickými buňkami placenty v těhotenství i za patologických podmínek a také některými germinativními Tu jako známka nádorové dediferenciace.

• **hCG**



hCG subunits

• **SP-1**

hCG (lidský choriový gonadotropin)

- glykoprotein **tvorený trofoblastickými buňkami placenty**

α -podjednotka

společná pro několik dalších hormonů, např. FSH, LH, TSH

β –podjednotka

specifická pro hCG
může být štěpena na močový peptid β -core fragment

- Stanovuje se celk. hCG, β -podjednotka (nejčastěji) nebo β -core fragment.
- \uparrow :
 - *mola hydatidosa, chorioCa, Ca testes, ovarii
 - *malobuněčný Ca plic, Ca prsu
 - *těhotenství (FYZIOLOGICKY)
- In: **dg a monitoring moly a nádorů germinativního původu**
- **cut off < 2,00 IU/l muži, < 10,00 IU/l netěhotné ženy (β hCG)**

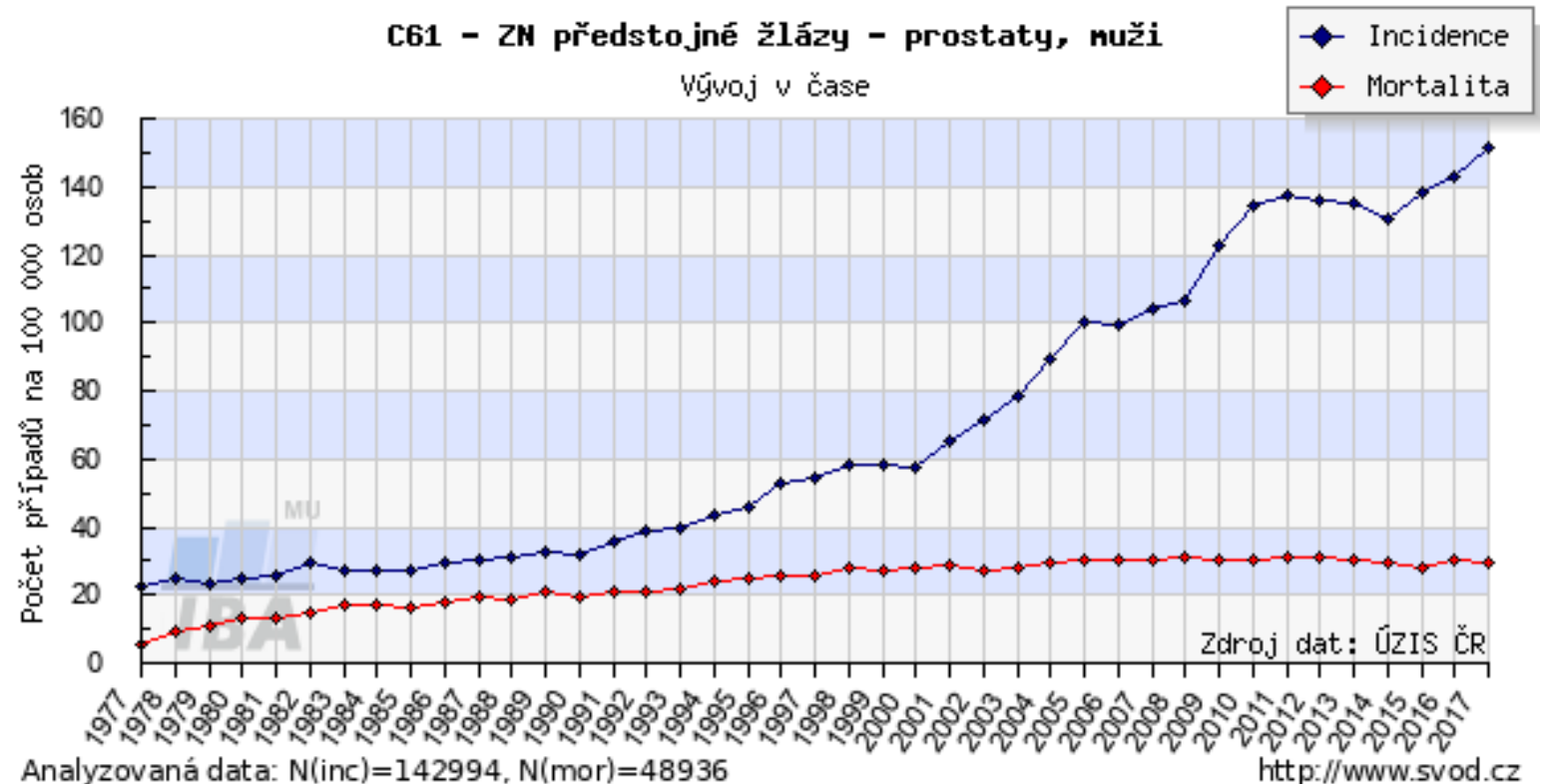
Enzymy

- **PSA**
- **ALP**
- **NSE**

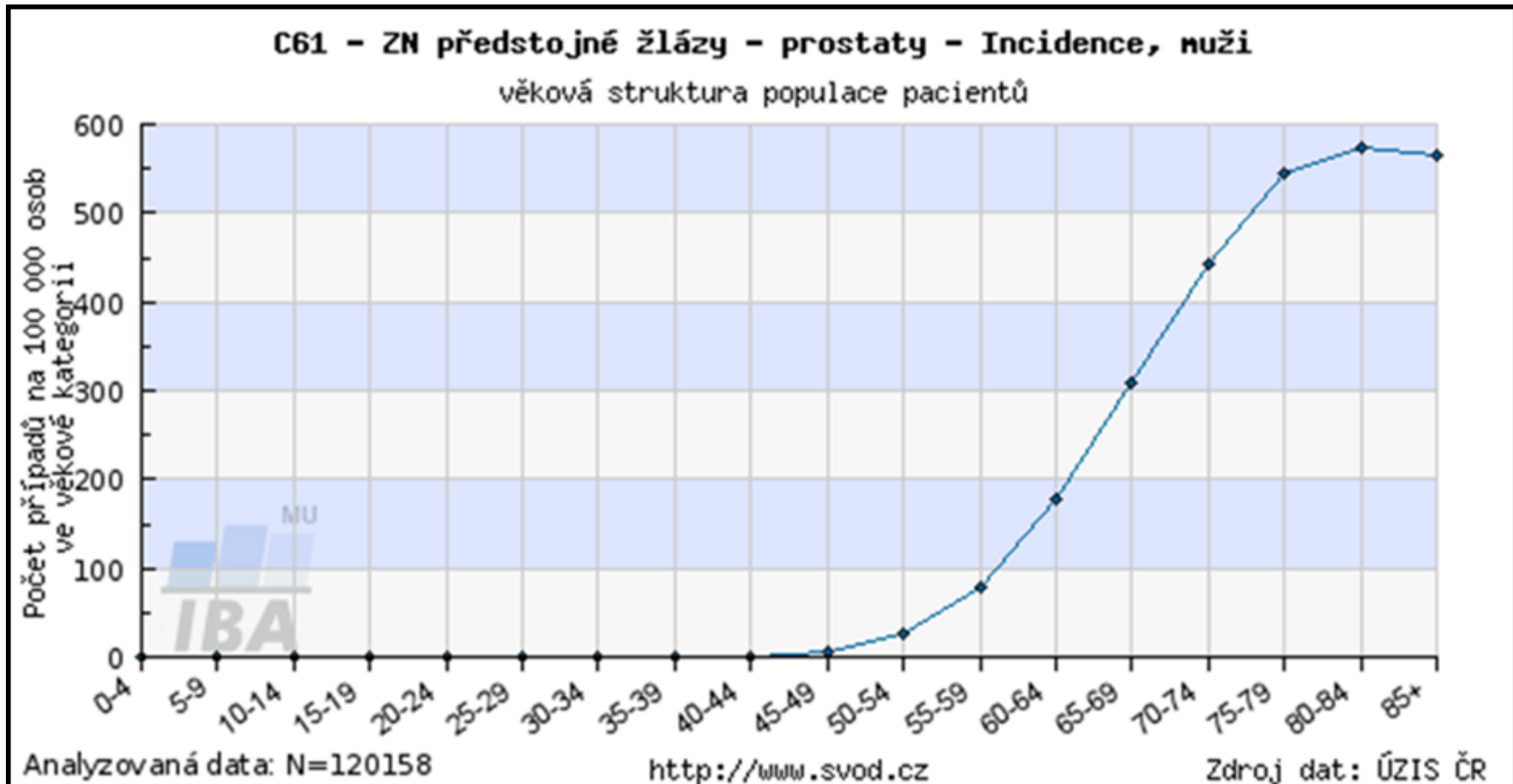
- **TK (thymidinkináza)**
- **LD**
- **kathepsiny**

Karcinom prostaty

- 2. nejčastěji diagnostikované onkologické onemocnění u mužů v ČR (2009 – 2017, Národní onkologický registr ÚZIS ČR)
- Rizikové faktory:
 - vyšší věk,
 - životní styl,
 - genetické faktory



Epidemiologie karcinomu prostaty



PSA (prostatický sérový (specifický) antigen)

- Izolace Ming C. Wang 1979
- Glykoproteinová serinová proteáza (1 řet., 237 AK, Mr = 33 000, chymotrypsinová aktivita) **produkovaná epitelálními bb. prostaty, secernována do seminální tekutiny, kt. zkapalňuje.**
- Produkován jako inaktivní proPSA → PSA
- **V séru 55-95 % ve formě vázané (α_1 -antichymotrypsin, α_2 -makroglobulin) a 5-45 % volné – fPSA. Součet = celkový (total) tPSA.**
- **Indikace: 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)**

Zvýšené hodnoty celkového PSA v plazmě/séru

- **věkově specifické koncentrační intervaly tPSA:**

| | | |
|---------|----------------------|-------------------------|
| cut off | 40-49 let 2,5 ng/ml, | 50-59 let 3,5 ng/ml, |
| | 60-69 let 4,5 ng/ml, | 70 a více let 6,5 ng/ml |
| | (dopor. ČSKB) | |

- tPSA > 10 ng/ml: nález suspektní pro CaP, provedeme další vyšetření
- tPSA 4 – 10 ng/ml: CaP x BHP???, provedeme další vyšetření

Další pomocné výpočty

- **index fPSA/tPSA (free/total PSA):**

- fPSA > 20 %: pravděpodobně benigní onemocnění
- fPSA < 15 %: pravděpodobně karcinom prostaty

- **tPSA denzita**

- poměr [tPSA]/_{UTZ} objem prostaty v cm³
- pro rozlišení BHP a CaP cut off 0,15 ng/ml/cm³

- **tPSA velocita**

- růst [tPSA]/rok
- zdraví 0,04 ng/ml/rok, BHP 0,07-0,27 ng/ml/rok, CaP ≥ 0,75 ng/ml/rok

- **tPSA doubling time**

- doba ke zdvojnásobení [tPSA]

- **tPSA-TZ**

- poměr [tPSA]/objem přechodové zóny prostaty- transitional zone

Další pomocné výpočty

- **proPSA**

- u CaP výskyt izoform **(-2)proPSA** a **(-4)proPSA**, klinický význam **(-2)proPSA**

- **PHI (Prostate health index)**

- $$PHI = \frac{(-2)proPSA}{fPSA} \cdot \sqrt{tPSA}$$

- vyšší specifita než fPSA/tPSA

Jiné příčiny zvýšení PSA v krvi

- Jiná onemocnění prostaty: benigní hyperplazie prostaty, akutní nebo chronický zánět prostaty
- Mechanické podráždění: biopsie prostaty, katetrizace močových cest, vyšetření per rectum
- Ejakulace
- PSA je biochemický marker specifický pro prostatu, ale není specifický pro nádorové onemocnění.
- Hladinu PSA v krvi můžeme snížit použitím léků inhibujících 5- α -reduktasu (\downarrow o 50 %).

ALP (alkalická fosfatáza)

- Zn^{2+} glykoprotein katalyzující v alkalickém prostředí (pH= 8-10) hydrolýzu esterů H_3PO_4 a transfosforylaci (přenos fosfátové skupiny na jiný alkohol za vzniku esteru)
- **kostní izoforma (B-ALP)**
- ↑: **osteosarcoma, kostní metastázy, marker kostní novotvorby**
jiná postižení kostí
růst
- **jaterní izoforma (L-ALP)**
- ↑: **jaterní metastázy**
jiná onemocnění jater
- **ref. hodnoty : dospělí 0,6-2,6 $\mu\text{kat/l}$, u dětí a mladistvých do 8 $\mu\text{kat/l}$**

NSE (neuron specifická enoláza)

- **enzym glykolýzy** (2-fosfoglycerát → fosfoenolpyruvát), **neuron specifická = 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

Hormony

1. Zvýšená tvorba endokrinní žlázou postiženou nádorovým onemocněním
2. Ektopická tvorba

- prolaktin
- PTH
- kalcitonin

1.

- ACTH
- ADH

2.

Sérové proteiny

- paraproteiny

- feritin
- β_2 -mikroglobulin



Monoklonální imunoglobuliny (paraproteiny)

- produkovány 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 22 000) přecházejí do moče → prerenální „over-flow“ proteinurie.
- ↑: mnohočetný myelom aj. monoklonální gamapatie, lymfomy, leukemie, osteogenní Sa, kostní metastázy
- Indikace: dg, dif. dg a monitoring monoklonálních gamapatií
- 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 hodnoty u chron. onem. ledvin;
VLŘ/U = 1-10 mg/24h;
 $\kappa/U = 1,25-5,5$ mg/l, $\lambda/U = 0,51-3,2$ mg/l, index $\kappa/\lambda = 0,82-3,0$

Receptory (tkáňové markery)

- Estrogenový rec.
- Progesteronový rec.

- Receptory pro růstové faktory (HER1, HER2/neu)
- Aneuploidie DNA

Hlavní využití: Ca prsu, kolorektální Ca; mozkové tumory

Receptory pro růstové faktory

- Transmembránové receptory s vlastní tyrosinkinázovou aktivitou – fosforylují Tyr zbytky proteinových substrátů
- Vazba substrátu na extracelulární doménu vyvolá konformační změnu receptoru, autofosforylaci a aktivaci signálních drah (Ras/MAPK, Pi3K/Akt dráha) → ovlivnění buň. proliferace, inhibice apoptózy
- **HER1, HER2/neu, HER3, HER4**

Receptory pro růstové faktory

| Typ receptoru | HER1 | HER2/neu* |
|-----------------|--|----------------------------------|
| Ligandy | EGF, TGF α , amphiregulin, betacelulin, epigen, epiregulin | ? |
| Možnost blokády | Monoklonální PL - inhibitory tyrosinkinázy EGFR TKI (cetuximab, erlotinib, gefitinib) | Monoklonální PL (trastuzumab) |

* Nomenklatura: HER 2 u člověka, neu u hlodavců

Ostatní nádorové markery

nezařaditelné do výše uvedených skupin dle funkce

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Ki-67• TPA, TPS• CYFRA 21-1• HE4• SCC | <ul style="list-style-type: none">• Mezotelin• Chromogranin A• Neuropeptid Y• S-100 β• 5-hydroxyindoloctová kyselina |
|---|---|

Proliferační antigen Ki-67

- Nehistonový jaderný protein exprimovaný během aktivních částí buněčného cyklu (max. na rozhraní G2 a mitózy), chybí v G0 fázi.
- Ovlivňuje prostorové uspořádání chromatinu – kontrola genové exprese.
- Detekce imunohistochemicky v bioptické tkáni – protilátka proti Ki-67.
- Exprese Ki-67 = proliferační aktivita nádoru.
- **Proliferační** aktivita v karcinomu koreluje s gradem a s prognózou.

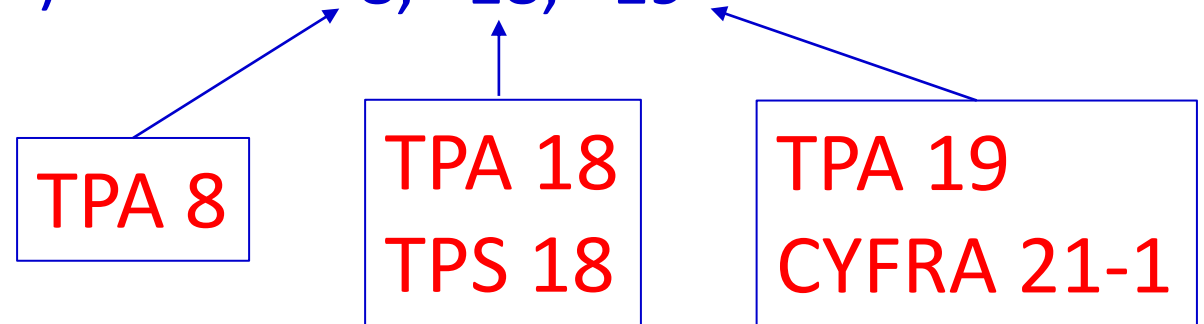
= prognostický marker stanovovaný v nádorové tkáni solidních nádorů

Nádorové markery karcinomu prsu - shrnutí

- Základní markery: CEA a CA 15-3
- Receptorové markery:
 - Receptory pro růstové faktory
 - Estrogenový receptor
 - Progesteronový receptor
- Proliferační antigen Ki-67

Cytokeratiny a jejich fragmenty

- Cytokeratin = intracelulární keratin cytoskeletu epiteliálních buněk
- Klinický význam: fragmenty (cyto)keratinů 8, 18, 19



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
- **Indikace: monitoring Tu močového měchýře, prsu, plic, GIT, ledvin**
- **cut off ≤ 140 IU/l**

CYFRA 21-1 (cytokeratin fragment)

- fragment cytokeratinu 19. 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 $\leq 3,3 \mu\text{g/l}$**

Nádorové markery ZN plic, bronchů a trachey

Nemalobuněčné Ca

CEA
CYFRA 21-1
SCC
EGFR (HER1)

Malobuněčné Ca

NSE
CYFRA 21 -1

Nádorové markery ZN ovarií

Nemucinózní Ca

CA 125

HE4

Mucinózní Ca

CA 19-9

CA 72-4

Germinativní Ca

TPA/TPS

CEA

AFP

hCG

HE4 – Human Epididymal Protein 4

- v praxi v ČR od roku 2014
- glykoprotein, inhibitor proteáz s antimikrobiálními a protizánětlivými účinky, poprvé objeven v epitelu distálního nadvarlete (pravděpodobná role při zrání spermií)
- specificita pro ovariální Ca 92 %, senzitivita 70-80 %
- **hladina se zvyšuje již v I. a II. stadiu onemocnění a roste i u pacientek, které nemají zvýšené CA 125**
- cut off = 80 pmol/l u postmenopauzálních žen
50 pmol/l u premenopauzálních žen

HE4 – klinické využití

- vhodný pro monitoring účinnosti protinádorové léčby
- nelze použít samostatně, ale vždy jako součást dalších vyšetřovacích metod:
- **kombinace se stanovením CA 125**

ROMA skóre (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

- od 2010
- **prediktivní index** - posouzení rizika ovariálního karcinomu v případě přítomnosti rezistence v malé pánvi nejasné povahy
- Vysoké riziko epiteliálního Ca vaječníků znamenají hodnoty ROMA skóre $\geq 11,4\%$ u premenopauzálních, ROMA skóre $\geq 29,9\%$ u postmenopauzálních žen.

Markery pro dg a monitorování kostních metastáz

Kostní metastázy: nádory plic, prostaty, prsu
Monoklonální gamapatie

Markery kostní novotvorby

Využití: monitoring
efektu léčby u
osteoblastických
metastáz

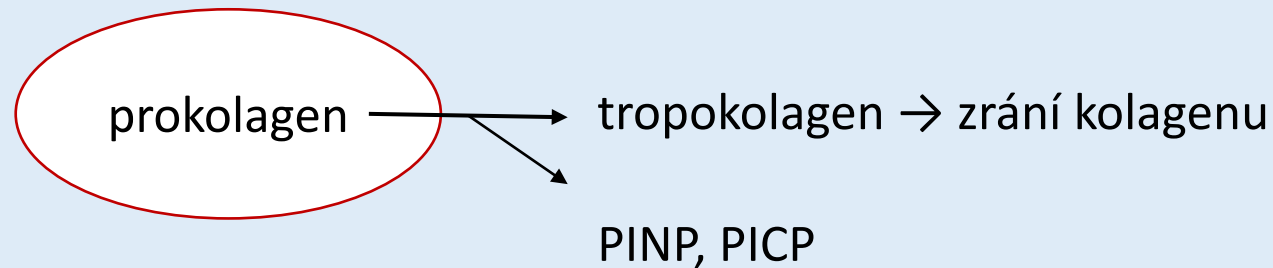
Markery kostní resorpce

Využití: dg kostního
rozsevu solidních
tumorů (hl. CaP),
monitoring efektu
antiresorpční léčby

Markery pro dg a monitorování kostních metastáz

Markery kostní novotvorby

- **P1NP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I)**



- **Osteokalcin** - hodnoty v séru odrážejí syntetickou aktivitu osteoblastů
- **Bone ALP** – kostní izoforma ALP, hodnoty v séru odrážejí aktivitu osteoblastů

Markery pro dg a monitorování kostních metastáz

Markery kostní resorpce

- **ICTP (telopeptid kolagenu typu I):**
ukazatel patologické kostní resorpce pomocí MMP 9
- **CTX-I (β -CTX, β -Cross Laps, C-terminální telopeptid kolagenu I):** ukazatel degradace kolagenu I osteoklastickými enzymy

