

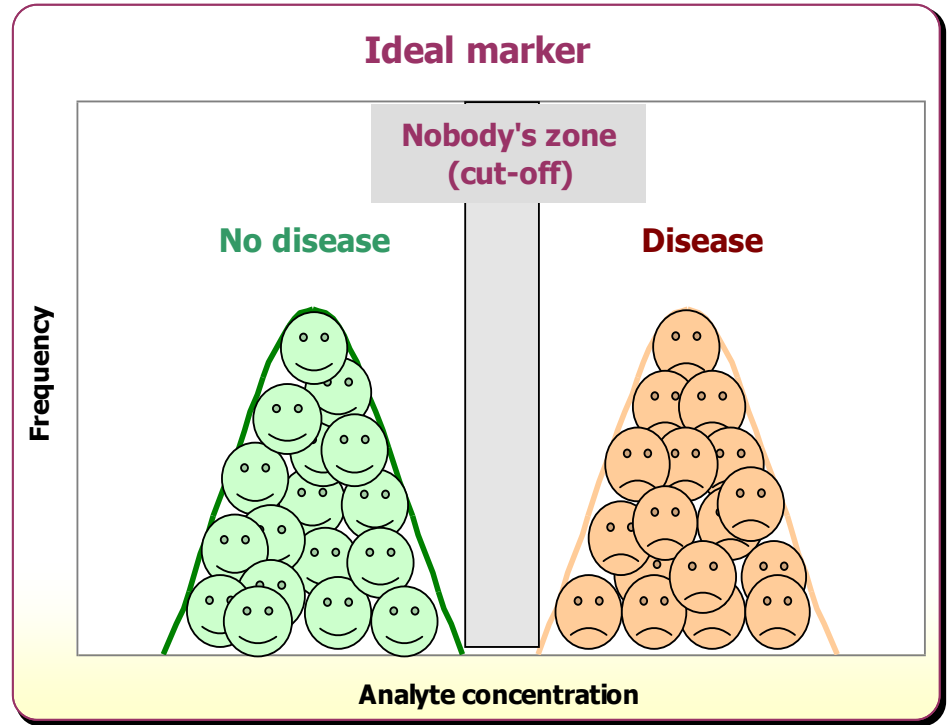
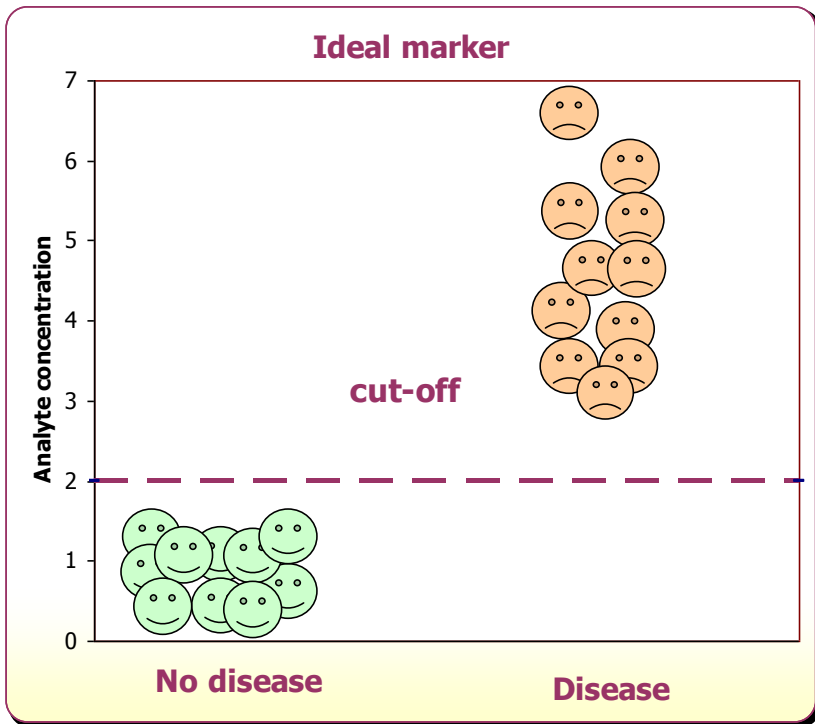
Význam sérových nádorových onkomarkerov v primárnej starostlivosti onkologických ochorení

MUDr. Ľ. Sanislo, PhD

Klinika laboratórnych a vyšetrovacích metód LFUK a
OÚSA Bratislava

Úvod - kritéria pre ideálny nádorový marker (OM)

- Mal by byť produkovaný špecificky nádorovým tkanivom alebo premaligným tkanivom s vysokou predispozíciou progresie do malígneho procesu
- Mal by byť produkovaný v dostatočnom množstve u všetkých pacientov s daným typom nádoru
- Mal by mať orgánovo-špecifický charakter, aby sme mohli podľa neho identifikovať orgánovú lokalizáciu nádorového procesu
- Mal by byť ľahko detekovateľný v telových tekutinách už vo včasných štádiách nádorového ochorenia, alebo ešte v premalignej fáze
- Koncentrácia markeru v telových tekutinách by mala byť proporcionálna veľkosti nádoru
- Mal by mať krátky biologický polčas, aby mohol pružne reagovať na zmeny vyvolané liečbou
- Mala by existovať jednoduchá, spoľahlivá a lacná analytická metóda na stanovenie jeho hladiny



Diferenciálna diagnostika malignity

- Úlohou OM z hľadiska diferenciálnej diagnostiky je určiť, či príčinou klinických prejavov pacienta je malígny proces.
- Problém využitia OM pri diferenciálnej diagnostike malignity spočíva, že väčšina z nich patrí medzi povrchové membránové antigény, ktoré sa do cirkulácie dostávajú oneskorene, vo vyšších klinických štádiách malignity až po objavení sa ischemických a nekrotických procesov.
- Aj keď v súčasnosti nemáme k dispozícii OM špecifické pre konkrétny typ a lokalizáciu malignity, predsa len väčšina dnes dostupných OM javí určitú špecifickosť k rôznym typom nádorových tkanív.

<i>Nádorový marker</i>	<i>Typ malígneho tkaniva</i>	<i>Pravdepodobný zdroj metastáz</i>
CEA	žľazové nemucinózne	adenokarcinómy čreva, pľúc, medulárne karcinómy štítnej žľazy
CA 19-9	žľazové mucinózne	adenokarcinómy pankreasu, žľočových ciest a ovárií
CA 15-3 CYFRA 21-1	žľazové mucinózne epidermoidné	karcinóm mliečnej žľazy epidermoidné karcinómy pľúc
NSE	neuroendokrinné	malobunkový karcinóm pľúc, neuroblastóm
B2M AFP	B-lymfocytárne embryonálne	B-lymfóm a myelóm hepatoblastómy germinatívne nádory testes a ovárií
CA125 (u žien)	tkanivá coelomového pôvodu	cystadenokarcinóm ovárií
PSA (u mužov)	tkanivá prostatické	adenokarcinóm prostaty

Nádorový marker Nemalígne ochorenia

<i>CEA</i>	črevné polypy, kolitídy, intenzívne dlhodobé fajčenie
<i>CA 19-9</i>	chronická pankreatitída, ovariálne cysty, obštrukčný ikterus
<i>CA 15-3</i>	nemalígne ochorenia štítnej žľazy
<i>CYFRA 21-1</i>	nemalígne ochorenia pľúc
<i>NSE</i>	nemalígne ochorenia pľúc, nepatrná hemolýza vzoriek
<i>B2M</i>	nefropatie, autoimúnne ochorenia, hepatopatie
<i>AFP</i>	cirhóza pečene
<i>CA125 (u žien)</i>	ovariálne cysty a zápaly, endometriózy, nemalígne ochorenia pleury, peritonea
<i>PSA (u mužov)</i>	adenómy, zápaly prostaty

CA125

CA125 prvýkrát identifikovaný v 1981 pomocou monoklonálnej protilátky OC125

CA125 je vysokomolekulový glykoproteín s mol. Hmotnosťou 200-2000kDa

CA125 antigén sa považuje za mucín a bol označený ako MUC16

CA125 u pacientiek s ovariálnym karcinómom

- Bast et al., NEJM 1983
- 83% pozit. CA125 (>35IU/ml) u pacientiek s OC
- Rozdelenie podľa FIGO
 - I. klin. št.....51%
 - II. klin. št.....71%
 - III. klin. št.....91%
 - IV. klin. št.....98%
- Rozdelenie podľa histomorfologie
 - serózny OC.....80%
 - mucinózny OC.....69%
 - endometrioidný OC.....78%
 - nediferencované OC.....88%

HE4 nový nádorový sérový marker u OC

- HE4 – human epididymis protein 4
- HE4 protein je produktom génu WFDC2, prvýkrát klonovaný v 1991 Kirchoff et al. (Biol. Reprod. 1991)
- Protilátky proti proteínu HE4, prvýkrát pripravené v 2003 Hellstrom et al. (Cancer Res 2003)
- tkanivová expresia HE4 (Drapkin et al., Cancer Res 2005)
 - serózný OC.....93%
 - endometrioidný OC.....100%
 - svetlobunkový OC.....50%
 - mucinózny OC.....0%

HE4 nový nádorový sérový marker u OC

- **Brown et al., ASCO 2008**
- 129 pacientov s OC, stanovenie sérových markerov pred OP
- CA125 (>35IU/ml) a HE4 (>140pM/ml)
- **CA125 a HE4 posit. u 91% pac. (117/129)**
- CA125 posit. u 82% pac. (106/129)
- HE4 posit. u 80% pac. (103/129)
- CA125 posit. a HE4 negat. u 54% pac. (14/26)
- CA125 negat. a HE4 posit. u 48% pac. (11/23)

PSA

- PSA je glykoproteín s molekulovou hmotnosťou 34 kDa
- PSA je prítomný v prostatickej tekutine, seminálnej plazme, v zdravom, hyperplastickom a malígnom prostatickom tkanive a v metastázach prostatického pôvodu
- PSA je rovnako produkovaný paraureterálnymi žľazami a vo veľmi nízkych koncentráciách sa vyskytuje aj u žien
- Je proteázou a je zodpovedný za zkvapalnenie seminálnej plazmy (tým usnadňuje pohyb spermatozoí)

Biologický polčas a referenčné hodnoty PSA

- Biologický polčas PSA je 2-3 dni
fPSA je 7 hod
- normálne hodnoty: 0-4 ng/mL,
- hraničné hodnoty: 4-10 ng/mL
- patologické hodnoty: 10 ng/mL a vyššie

- PPV PSA pri hodnotách väčších ako 4ng/ml je 20-30%
pri hodnotách väčších ako 10ng/ml je 50%

Vol'né PSA (fPSA)

- pokiaľ sa hladiny PSA nachádzajú medzi 4 - 10 ng/mL, je vhodné stanoviť fPSA
 - nehodnotí sa výsledná koncentrácia fPSA, ale pomer koncentrácií fPSA/PSA x 100 (v percentách)
 - malígny nádor: 0 — 15% *
 - hraničné hodnoty: 15 — 20%
 - benígne ochorenia: 20% a viac
- * *okolo 40 % pacientov s klinicky potvrdeným ca prostaty má normálnu hodnotu PSA*

Nádorová lokalizácia	MKCH	Diferenciálna diagnostika	Histologický typ malignity	Sledovanie účinnosti liečby	Sledovanie v rezidui	Poznámky
Nádory hlavy, krku a pažeráka	C60-C15	SCCA, CY 21-1, CEA	Epidermoidný ca	SCCA, CY 21-1, TPS	SCCA, CY 21-1	
			Adeno ca	CEA, TPS	CEA	
Nádory žalúdka	C16	CEA, CA 19-9, CA 72-4	Adeno ca	CA 72-4, CEA, TPS	CA 72-4, CEA	
Nádory čreva	C17-20	CEA, CA 19-9, CgA, IgM-CEA	Adeno ca	CEA, CA 19-9, TPS, IgM-CEA	CEA, CA 19-9, IgM-CEA	IgM-CEA pri hladinách CEA pod 10ng/ml
			Karcinoid	CgA	CgA	
Nádory pečene a žlčových ciest	C22-24	AFP, CEA, CA 19-9, FER	Hepatocelulárny ca	AFP, FER	AFP	
			Adeno ca, Cholangio ca	CA 19-9, CEA	CA 19-9, CEA	
Nádory pankreasu	C25	CA 19-9, CEA, CgA, NSE	Adeno ca	CA 19-9, TPS	CA 19-9	Pri gastrinómech – GAST a pri inzulinómech – INS
			Neuroendokrinné nádory	CgA, NSE	CgA	
Nádory pľúc a pľusy	C34,C45	CEA, CY 21-1, NSE, CgA, CA 125, SMRP, SCCA	Adeno ca	CEA, TPS	CEA	SMRP – solubilný mezoelový peptid
			Epidermoidný ca	CY 21-1, TPS, SCCA	CY 21-1, SCCA	
			Malobunkový ca	NSE, CgA	NSE, CgA	
Nádory brčana	C32	SCCA, CY 21-1, CEA	Epidermoidný ca	SCCA, CY 21-1, TPS	SCCA / CY 21-1	
			Adenokarcinómny ca	SCCA, CEA	SCCA, CEA	
Nádory prsníka	C50	CA 15-3, CEA	Adeno ca	CA 15-3, CEA, TPS, aHER-2	CA 15-3 / CEA, TPS, aHER-2	
Nádory krčka maternice a vonkajšieho genitálu	C51-53	SCCA, CEA, CY 21-1	Epidermoidný ca	SCCA / CY 21-1, TPS	SCCA	
			Adeno ca	CEA	CEA	
Nádory tela maternice	C54-55	HE-4, CA 125	Endometrioidný ca	HE-4, CA 125	HE-4, CA 125	
Nádory ovárií	C56	CA 125, HE-4, CA 72-4, CA 19-9, AFP, HCG	Adeno ca nenucinózy	CA 125, TPS, CA 72-4	CA 125	Pri diageninómech – LDH
			Adeno ca mucinózy	CA 125, CA 19-9	CA 19-9	
			Germinatívne nádory	AFP, HCG	AFP, HCG, LDH	
Nádory testis	C62	AFP, HCG, LDH	Seminózy	LDH, HCG	HCG, LDH	
			Neoseminomatózne nádory	AFP, HCG, LDH	AFP, HCG, LDH	
Nádory prostaty	C61	PSA, f-PSA, CEA, CgA	Adeno ca	PSA, TPS, CEA	PSA	Pomer f-PSA/PSA vyšetrovať len pri hodnotách PSA v intervale 4 – 10 ng/ml
Nádory obličiek a močových ciest	C64-66	CEA, CgA, CY 21-1, B2M	Svalobunkový ca, ca z prachobkových buniek	TPS, CEA	CEA, TPS	
Nádory nadobličiek	C74	CgA, NSE	Feochromocytóm	CgA, NSE	CgA, NSE	
Nádory kože	C43,C44	S-100, SCCA,	Melanóm	S-100, TK	S-100, TK	
			Epidermoidný ca	SCCA, TE	SCCA	
Nádory spojiva	C40-41,49		Sarkómy	TK	TK	
Nádory nervového tkaniva	C70-72	NSE, B2M, TK, FER	Neuroblastómy	NSE, TK	NSE	
			Lymfómy	B2M, TK	B2M, TK	
Hematologické nádory	C81-96		Leukémie	TK, FER	TK, FER	
Nádory hypofýzy	C75	PRL, CgA	Proлактиatómy	PRL	PRL	
Nádory prstiených teliesok	C73	PTH, CgA	Adenómy, karcinómy	PTH	PTH	
Nádory štítnej žľazy	C73	TG, CT, CEA, CgA	Diferenzované karcinómy	TG	TG	
			Medulárne karcinómy	CT, CEA	CT, CEA	

Ďakujem za pozornosť.