

SOUČASNÉ MOŽNOSTI LABORATORNÍHO VYŠETŘOVÁNÍ PRO ONKOLOGICKY NEMOCNÉ

1. ČÁST: KDY A JAK VYŠETŘOVAT NÁDOROVÉ MARKERY

Mirka Nekulová

Masarykův onkologický ústav, Brno

Vyšetřování nádorových markerů a dalších laboratorních parametrů v séru, plazmě nebo tkáních pacientů s maligními diagnózami je sumarizováno z pohledu klinické onkologie vzhledem k jejich validitě (senzitivitě, specifitě), biologickému poločas, načasování vyšetření i použití v rámci doporučení mezinárodních pracovních skupin pro nádorové markery. Jsou prezentovány správné indikace a individuální charakteristika jednotlivých nádorových markerů, stejně jako výhledově perspektivní metody. Klíčová slova: nádorové markery, biologický poločas, načasování vyšetření, indikace, validita.

THE POSSIBILITY OF LABORATORY TESTING FOR ONCOLOGICAL PATIENTS

The examinations of tumor markers and the other laboratory parameters in serum, plasma or tissue of patients with malignant diagnoses, their validity (sensitivity and specificity), biological half-time, timing and applications in terms of recommendations of international working groups for tumor markers are summarized in the view of clinical oncology. Also individual characteristics for tumor markers and their accurate indications are presented as well as perspective methods for future.

Key words: tumor markers, biological half-time, timing, indications, validity.

Onkologie, 2008; 2(4): 229–232

V současné době onkolog může při diagnostikování, terapii a monitorování nemocných podpořit své informace o pacientovi také vyšetřováním **nádorových markerů**. Obvykle pouze na začátku terapie (při chirurgickém zásahu) může tato vyšetření doplnit také stanovením některých z **tkáňových nádorových markerů** (hormonální receptory, HER2-neu a další), které většinou slouží také jako prognostické nebo prediktivní parametry. V některých případech při progresi choroby se lze k uskladněnému materiálu vrátit a doplnit např. vyšetření HER2 vzhledem k plánované terapii herceptinem.

V době stanovení diagnózy před zahájením onkologické terapie by vyšetření **sérových nádorových markerů** nikdy nemělo chybět. Nepomůže příliš v diagnóze, ale je nutné pro posuzování rozsahu a další dynamiky v rámci sledování efektu terapie nebo návratu choroby. Jen vzácně jsou indikace nádorových markerů v rámci screeningu (např. u hepatocelulárního karcinomu nebo mnohočetných hereditárních neoplazií, karcinom prostaty) i v rámci hledání neznámého primárního tumoru. Vyšetřování nádorových markerů bývá součástí protokolů různých klinických studií i zkoušení nových léků ve fázi klinického testování I–IV.

Racionální využití nádorových markerů předpokládá znalost správné indikace vyšetření, jejich diagnostické hodnoty, klinické senzitivity a specifity, pozitivní prediktivní hodnoty (PV+) i negativní prediktivní hodnoty (PV-), analytických možností, faktorů ovlivňujících vyšetření a interpretace výsledků. Možnosti klinického využití pro screening, primár-

ní diagnostiku, prognózu, predikci návratu choroby, monitorování terapie i algoritmus pro hledání lokalizace neznámého primárního tumoru bývají uváděny ve vztahu k nejčastějším maligním tumorům a jednotlivým nádorovým markerům. Existují **doporučení mezinárodních pracovních skupin pro nádorové markery k jejich správné** indikaci (1, 2, 3).

Snaze nalézt a vyšetřovat faktory, které by umožnily odhadnout prognózu vývoje onemocnění a predikovat odpověď na terapii onkologických nemocných, byla věnována (vedle studia genetických faktorů) velká pozornost. Většinou se jedná o vyšetřování tkáňových biologických markerů souvisejících s hormonální závislostí nádorů (steroidní receptory), s jejich metastatickým potenciálem (proteiny), s růstem (růstové faktory a jejich receptory), s proliferací, apoptózou, angiogenezí, immortalitou, genomovou instabilitou (onkogeny, supresorové geny a jejich produkty) a chemorezistencí nádorů (4).

Nádorové markery jsou definovány jako molekuly převážně proteinového charakteru, které jsou přítomny v organismu v důsledku vzniku a vývoje maligního procesu. Jejich výskyt ve tkáni zhoubného nádoru (celulární nádorové markery) a v tělních tekutinách (humorální nádorové markery) souvisí s růstem nádoru v organismu; jsou produkovány buď samotným nádorem (s nádorem asociované antigeny), nebo jinými tkáněmi jako odpověď na maligní proces v organismu (indukované nádorové markery, např. proteiny akutní fáze).

Onkofetální antigeny, tj. látky, které mají důležité funkce během vývoje plodu, mají významnou roli

v onkologii. Produkce těchto látek se ve zdravých tkáních po narození snižuje až zastavuje, aby při maligním procesu došlo prostřednictvím aktivace určitých genů k obnovení jejich produkce. Některé nádorové markery mají vztah k procesu proliferace, případně k procesům asociovaným s růstem nádoru, které mohou odrážet rovnováhu mezi proliferací, apoptózou, případně degradací ve tkáni primárního nádoru. K nádorovým markerům počítáme rovněž některé enzymy, hormony nebo jiné tkáňové metabolity. Tyto látky (především hormony) mohou vykazovat ektopickou produkci, tj. syntézu ve tkáni, v níž za fyziologického stavu nejsou produkovány.

Přítomnost nádorových markerů v tělních tekutinách je podmíněna přechodem těchto látek z místa syntézy (nádorová tkáň) do cirkulace. Koncentrace nádorových markerů v séru má obvykle přímý vztah k typu nádoru a rozsahu onemocnění (tabulka 1). Vzhledem k širokému spektru nádorových onemocnění neexistuje dosud univerzální nádorový marker a ani **senzitivita** (správný záchyt nemocných) při dostatečné **specifitě** (správná negativita u lidí bez nádorového onemocnění) nikdy nedosahuje ideálních 100%. Proto nezvýšená koncentrace nádorového markeru neznamená ještě nepřítomnost maligního onemocnění, a naopak pozitivní výsledek nemusí nutně znamenat zhoubný nádor. Ideální nádorový marker by měl být orgánově specifický, detekovatelný v co nejčasnějším stadiu maligní transformace, měl by korelovat s růstem nádoru, stadiem, prognózou a účinností terapie. Diagnostický práh nádorových markerů, samozřejmě nesrovná-

telný s metodikami molekulární biologie s využitím PCR, umožňuje v příznivých případech odhalit nádor o hmotnosti 1 mg, tedy asi 10^6 maligních buněk, zatímco klinická diagnóza bývá určena většinou až u nádoru, který obsahuje asi 10^9 buněk.

Diskriminační hranice pro hodnocení zvýšené hladiny nádorových markerů (cut-off) v séru při diagnostice primárního nádorového onemocnění je definována jako koncentrace, pod níž leží většina sérových hodnot zdravých lidí i nemocných s onemocněním benigním. Pro sekundární diagnostiku (při hodnocení možného návratu choroby ve formě

lokální progresu či diseminace) je však třeba použít jako vztahnou skupinu nemocné v kompletní remisi. Senzitivita i cut-off pak může být pro obě fáze onemocnění odlišná.

Ideální marker by měl mít 100% specifickou při co nejvyšší senzitivě. V praxi nejvalidnější markery dosahují maximálně 60–80% senzitivity (CA 125, CA 15–3). V rozhodovacím procesu vývoje nádorového onemocnění u individuálního nemocného je však významný především údaj o pozitivní a negativní prediktivní hodnotě (PV+ a PV-), tj. pravděpodobnost, že pacient má hledanou chorobu,

když je výsledek testu pozitivní, (PV+) a pravděpodobnost, že nemocný nemá hledanou chorobu, když je marker negativní (PV-). V současné době nejvyšší validita byla referována pro nový marker – **chromogranin A** u karcinoidů a jiných neuroendokrinních tumorů, kde chromogranin A funguje jako jejich prorůstový faktor a dosahuje senzitivity kolem 70 až 90% (5). Vzhledem k tomu, že žádný z dosud známých nádorových markerů ideální specifickou a senzitivu nedosahuje, nastavuje se obvykle diskriminační hranice tak, aby zaručovala 95% specifickou; pro ni se pak uvádí senzitivita. Často je však senzitivita udávána při použití komerčně doporučené diskriminační hladiny; v tomto případě není vždy zaručena ani 90% specifická. Vztah senzitivity a specifické vyjadřuje ROC křivka (Receiver Operating Characteristics) (graf 1). Velké zakřivení křivky (co největší plocha pod křivkou, průběh co nejbližší levé a horní ose) je známkou vhodnosti nádorového markeru pro danou diagnózu. Charakteristiky testu, vyjádřené pomocí senzitivity a specifické, jsou doplněny hodnocením pravděpodobnosti, že při pozitivním testu je vyšetřovaná osoba skutečně nemocná (pozitivní prediktivní hodnota), případně že při negativním výsledku je osoba skutečně zdravá (negativní prediktivní hodnota). Pro aplikaci v klinické praxi platí:

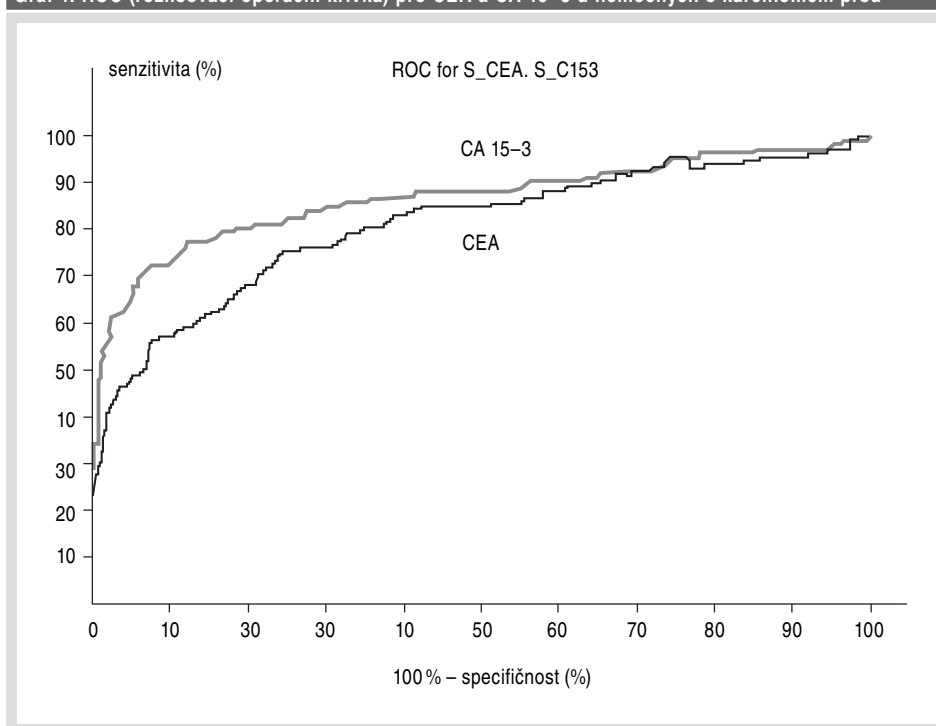
Screening: vzhledem k poměrně nízké diagnostické senzitivě a specifické není většina nádorových markerů vhodná k tomuto účelu u asymptomatických vyšetřovaných. Jiná je však situace u symptomatických nemocných nebo u skupin s vysokým rizikem. Jako příklad lze uvést vyšetřování alfa-fetoproteinu (AFP) u nemocných s jaterní cirhózou a nosičů HBsAg vzhledem k možnosti vzniku hepatocelulárního karcinomu, vyšetřování tkáňového polypeptidového antigenu nebo jeho specifické složky (TPA/S) vzhledem k možnému výskytu karcinomu močového měchýře u profesně rizikových skupin, nebo vyšetřování kalcitoninu (CT) v rodinách s familiárním výskytem medulárního karcinomu štítné žlázy, AFP a lidského choriového gonadotropinu (hCG) u rizika výskytu nádorů z germinativních buněk i sledování paraproteinů vzhledem k možnému vzniku mnohočetného myelomu. Také u mužů nad 50 let bývá doporučován screening pomocí prostatického specifického antigenu (PSA) vzhledem ke karcinomu prostaty.

Pro **primární diagnostiku** platí podobná pravidla jako pro screening. Markery mohou však být nápomocné při hledání primárního nádoru u prokázaných metastáz, nebo v diferenciální diagnostice u pacientů se suspektním zhoubným onemocněním, nejlépe s použitím počítačového programu, který k zadaným výsledkům nádorových markerů a s přihlédnutím k věku a pohlaví pacienta nabídne na základě epidemiolo-

Tabulka 1. Nádorové markery a lokalizace tumoru

Marker	Tumor
CEA	Colorectal, Stomach, Breast, Lung
AFP	Hepatocellular, Testicle
TPA/S	Breast, Lung, Colorectal, Urinary bladder
CYFRA 21-1	Lung, Cervix uteri
PSA	Prostate
CA 125	Ovarial, Hepatocellular
CA 15-3	Breast
CA 19-9	Pancreatic, Colorectal
CA 72-4	Stomach
S100 protein	Melanoma
Chromogranin A	Carcinoid, Apudoma, Neuroendocrine tumors
SCC	Lung, Cervix uteri
B2M	Multiple myeloma, lymphoma,
FER (ferritin)	Hodgkin's lymphoma, Testicle, Lung
HCG	Testicle, Chorion, Germ cell
CT	Thyroid (C-cell)
TG (thyroglobulin)	Thyroid
PAP (prostate spec. acid phosphatase)	Prostate
NSE	Small Cell Lung Cancer (SCLC), APUDOMA, Neuroblastoma, melanoma
TK (thymidinkinase)	Lymphoma, leukemia, SCLC

Graf 1. ROC (rozlišovací operační křivka) pro CEA a CA 15–3 u nemocných s karcinomem prsu



gických údajů pravděpodobné diagnózy. Vzhledem ke *stagingu* platí, že vysoká hodnota nádorového markeru může upozornit na nesprávně určené nižší stadium choroby. *Prognóza* pomocí sérových nádorových markerů má význam u některých malignit, např. CEA u kolorektálních karcinomů, AFP a hCG u germinativních tumorů, nebo β 2-mikroglobulin (β 2M) u mnohočetného myelomu.

Sledování průběhu choroby a efektu je hlavní doménou indikace těchto vyšetření (tabulka 1). Analýza hladin nádorových markerů v krvi bývá přínosná pro hodnocení remise, resp. podezření na reziduální nádor. Vzestup hladin nádorových markerů představuje upozornění, často předcházející klinickou diagnózu v průměru o 3–6 měsíců, na návrat choroby („lead time“). Je vhodné sledovat kinetiku nádorových markerů a hodnotit výrazné změny i v rámci referenčního rozsahu. Sledování efektu terapie pomocí **nádorových markerů** je neocenitelným pomocníkem lékaře. Vzhledem k různým biologickým poločasům jednotlivých markerů (tabulka 2) je nutno správně volit intervaly odběrů krve k vyšetření tak, aby se skutečně postihl efekt terapie a ne „lysis fenomen“, tj. krátkodobý prudký nárůst hladiny markeru jako odpověď na terapii. Pro většinu nádorových markerů je z literatury znám biologický poločas v séru, který je velmi rozdílný (tabulka 2) a je třeba jej při hodnocení změn časového průběhu hladin zvažovat (6, 7). Z tohoto důvodu vyšetřujeme nádorové markery pro posouzení úspěšnosti terapie nejdříve koncem třetího týdne, lépe ve 4. týdnu od aplikace terapie. Obecně lze říci, že pokles hladiny nádorových markerů (před terapií zvýšeného nejméně na dvojnásobek referenční hodnoty) nejméně o 50 % po 2 měsících terapie je prediktorem dobré léčebné odpovědi. Pro **kostní markery** (propeptid kolagenu – P1NP a C-telopeptid kolagenu typu I – ICTP) je signifikantní 40 % změna hodnoty markeru během terapie).

Pro **frekvenci vyšetřování markerů** platí kritéria doporučená WHO (8, 9) a podle zkušeností kliniků i statistiků, hodnotících dynamiku změn nádorových markerů ve vztahu ke klinickému průběhu choroby, je třeba tato doporučení dodržovat. Nejčastěji jsou navrhovány tyto intervaly: 1 měsíc v prvním roce po primární terapii, 2 měsíce ve druhém roce, 3 měsíce v dalších letech sledování. Koncentrace nádorového markeru má být dále vyšetřena: před nasazením terapie, po skončení terapie (podle poločasu markeru, obvykle 3.–4. týden), při změně terapie, dále i při nejasném průběhu nemoci.

Pro **stanovení koncentrace nádorových markerů** bývají používány metody imunochemické analýzy. Jejich principem je vazba mezi antigenem (představovaným nádorovým markerem) a k němu specifickou protilátkou. Detekci vytvořeného imuno-

chemického komplexu dříve umožňovalo značení radionuklidem (radioimunoanalýza, RIA, nebo imunoradiometrické stanovení, IRMA), v současnosti nahrazované enzymem (enzymoimunoanalýza, EIA, ELISA), fluorescenčním případně chemiluminiscenčním indikátorem (FIA, CLIA). Někdy mohou být použity i další metody – např. in vitro tvorba značeného produktu ze značeného substrátu (radioenzymostanovení thymidinkinázy). Koncentrace markerů v krvi se pohybuje ve velice nízkých hodnotách (podle typu parametru řádově obvykle v μ g/l). Protože standardní materiál bývá v různých komerčních soupravách rozdílný dle stupně purifikace (neexistují obvykle WHO standardy), bývá i koncentrace vyjadřována v konvenčních jednotkách (U/l, kU/l atd.).

Výběr optimální metody stanovení je ovlivněn zejména parametry spolehlivosti vlastního metodického postupu (přesnost, správnost, detekční limit, použitelné koncentrační rozmezí, specifická protilátka). Také je třeba vzít v úvahu i další faktory: možnost automatizace, nutné přístrojové vybavení, stabilitu reagentů, možnost co nejjednodušší a nejstabilnější kalibrace, dobu nutnou k vyšetření a také cenu stanovení. Dlouhodobé sledování vyžaduje nestřídat sety od různých výrobců pro jeden marker. Vnitřní kontrola správnosti vyšetření bývá obvykle založena na sledování 2 hodnot, fyziologické a patologické hodnoty. Jiným prostředkem ke sledování spolehlivosti metody je stanovení mediánu hodnot souboru nemocných za určité období. Dodržování správné laboratorní práce při vyšetřování nádorových markerů je obzvláště důležité vzhledem ke značné finanční náročnosti vyšetření.

Pro **správnou interpretaci změn v hladinách markerů**, zejména při dlouhodobém sledování nemocných s nádorovými chorobami, je třeba vyloučit všechny možné rušivé faktory, které by mohly stanovení ovlivnit už ve fázi preanalytické.

Falešné zvýšení sérových nádorových markerů pozorovat z fyziologických příčin (CEA je zvýšen u kuřáků, u silně obézních nemocných, CA125, CA15-3 i TPS mohou být zvýšeny v těhotenství, CA125 při menzes). Možné nemaligní příčiny zvýšených hladin v séru souvisejí především s poruchami jater a ledvin. U 3 % nemocných s benigními ovariálními cystami může mít koncentrace CA125 v séru zvýšené nad 100 kU/l, záněty plic způsobují zvýšení u 10 % nemocných, pankreatitidy až u 35 %, a cirhóza jater dokonce u 50 % nemocných! Zvýšení je možno pozorovat u CA19–9 a dalších markerů, kde hepatitidy a cirhózy mohou způsobit nárůst sérových koncentrací CA19–9 nad 500 kU/l u 3 % nemocných. K odlišení malignity od nemaligních stavů slouží trvale vzestupný trend monitorovaných markerů.

Je známo, že v určitých případech mohou být výsledky analýzy ovlivněny některými postupy vy-

Tabulka 2. Poločas nádorových markerů v krvi

Marker	Poločas	
	Dny	Hodiny
CEA	14	
TPA	7	
CA 15–3	7	
AFP	5	
CA 19–9	5	
CA 125	4	
TG	2,5	
PSA	2	
TK	2	
HCG	1	
fPSA (free PSA)		7
PAP		2
β HCG		1
β 2M		0,7
SCC		0,3
PRL (prolactin)		0,3
ACTH		0,2
CT		0,2
TATI (Tum. ass. trypsin inhibitor)		0,1
UGP (urinary gonadotrop. pept.)		0,1

šetřování (ale i jinými vlivy); např. pro stanovení PSA smí být odebrána krev nejdříve 48 hod po rektálním vyšetření prostaty. Kontaminace vzorku při odběru je faktor, který může znehodnotit např. stanovení antigenu skvamózních buněk (SCC) – kontaminace slinami, potom, neuron-specifická enoláza (NSE) – hemolýzou (oddělení séra od krevních elementů je třeba provést nejpozději do 1 hodiny). Důležitou roli hraje stabilita vzorku. Není-li stanovení provedeno do výrobcem doporučené doby (uložení při +4 °C), je třeba vzorek zamrazit. Vlastní analýza pak vyžaduje vzhledem k dlouhodobému sledování pacientů vysoký stupeň reprodukovatelnosti.

Při hodnocení vyšetření je třeba zvážit další faktory, které by mohly přispět k falešné pozitivitě výsledku (10). Jsou to především zvýšené hladiny nádorových markerů v důsledku jejich produkce u nemaligních onemocnění, nebo poruch jejich vylučování (zejména při zhoršené funkci jater nebo ledvin). K falešně pozitivním výsledkům mohou přispět i tzv. heterofilní myší protilátky (HAMA), které se mohou v tělních tekutinách objevit zejména jako důsledek reakce organismu na myší bílkoviny, podané např. za účelem diagnostiky nebo terapie.

Jako signifikantní bývají posuzovány **změny hladin nádorových markerů**:

a) bez terapie (v klinické remisi): výrazný nárůst koncentrace ve 3 následných odběrech (i v rám-

- ci referenčních hodnot) značí recidivu, resp. progresi,
- b) během terapie: nárůst o více než 25 % značí progresi onemocnění, pokles více než 50 % parciální remisi (kompletní remise však nemůže být hodnocena pouze pomocí změn v hladinách markerů).

U nemocných sledovaných vzhledem k časnému zachycení případného návratu choroby bývají někdy využívány matematicko-statistické postupy. Ty jsou schopny na základě výsledků tří předcházejících měření nádorových markerů v doporučených intervalech (ne delších než 3 měsíce) určit pravděpodobnou prognózu dalšího vývoje hodnot těchto parametrů pro sledovaného nemocného a stanovit u něho pravděpodobnost návratu choroby na další 3 měsíce. Podobně, na základě vyhodnocení strmosti poklesu hladin sérových markerů, může onkolog velmi rychle získat informaci o účinnosti aplikované terapie, případně o vhodnosti její změny. Na podkladě známého klinického stavu u každé hodnoty markeru je možno hodnotit rovněž na vlastním souboru senzitivitu a specifickou vyšetření (11), případně modifikovat optimální diskriminační hranici pro danou nádorovou lokalizaci. Matematické přístupy jsou také používány v hodnocení prognostických faktorů získaných peroperačně ze tkání (celulární prognostické parametry), např. při statistickém hodnocení křivek přežití (či bezpříznakového přežití) sledovaných nemocných v závislosti na

těchto parametrech. Všechny tyto moderní způsoby vyhodnocování předpokládají úzkou spolupráci laboratorních pracovníků s klinickými lékaři, a to nejen formou konzultací laboratorních nálezů, ale i ve smyslu poskytování informací o klinickém stavu vyšetřovaných nemocných.

V současné době se objevují názory, že začátek zhoubného bujení, do této doby spojovaný s procesy mutace genů, lze předpokládat ještě před těmito detekovatelnými změnami (změny v pořadí nukleotidů), tzv. **změny epigenetické**. Na začátku nádorového onemocnění dochází totiž již k molekulárním změnám, k nimž náleží i alterace epigenetické. Jsou to modifikace genové exprese, často vlivem metylace DNA a remodelace chromatinu přes proteiny histonů. Buňky jimi postižené vypadají morfologicky zcela normálně, ale jejich DNA je už pozměněná. K detekci těchto změn budou nutné nové, zatím dosud neužívané postupy.

Epigenetika studuje převážně připojení metylových skupin na konkrétní místa genů, jakési ztlustění vlákna DNA, které znemožňuje správné čtení kódu. Epigenetické změny mění fungování genů. Zatím víme, že dokážou některé geny kompletně zapnout nebo vypnout nebo že jejich činnost jen oslabují, např. zapínání onkogenů. Na přídatné znaky, které provázejí epigenetické změny, je prozkoumána jen malá část lidské DNA. Pokud dojde jen ke změně funkce genu bez jiných změn, jde o změny epigenetické. Dochází k mobilizaci metylových skupin (12), jejich přilepení na řídicí úseky a utlumení, případně

posílení jejich funkce. I když změny probíhají embryonálně, projeví se často až v dospělosti. Mohou dávat vznik třeba leukemiím (metylace genů krevní řady). Epigenetické děje jsou ale vratné. Geny lze demetylovat, třeba změnou výživy. Zkoumal se vliv B12, B5, cholinu a betadinu (snižuje tendenci k obezitě, diabetu a nádorů u potomků) – zatím v pokusech na myších. Vliv rodičů a prarodičů se podepisuje i na modelu chování v rodině dětí (stresové hormony a metylace jejich receptorů).

V onkologické praxi ještě neumíme využít ani všechny dosavadní **poznatky genetiky**. Do běžné rutiny proniklo zatím jen stanovování některých DNA markerů: např. BRCA1 vzhledem ke karcinomu prsu, RB1 pro retinoblastom, K-ras pro kolorektální karcinom, RET onkogen pro medulární karcinom štítné žlázy, p53 u Li-Fraumeni syndromu, amplifikace N-myc u neuroblastomu a DNA tumorový marker přestavby c-abl-bcr u leukemie a přestavby bcl-2 pro B lymfom (13).

Přes intenzivní vývoj v oblasti molekulárně biologických technik zůstávají však sérové nádorové markery neocenitelným pomocníkem v rukou lékaře.

MUDr. Mirka Nekulová, CSc.
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
e-mail: nekulova@mou.cz

Literatura

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11251019&dopt=Abstract (ASCO, 2000).
2. <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/48/8/1151> (Sturgeon, 2002).
3. Duffy MJ, Dalen A van, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. Eur J Cancer, 2003; 39(6): 718–727.
4. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Praha: Grada, 2003; 787 s.
5. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. Cancer, 1999 Sep 1; 86(5): 858–865.
6. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. Cancer Invest, 2005; 23(4): 338–351.
7. Bast RC Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 2001; 19(6): 1865–1878. Erratum in: J Clin Oncol, 2001; 19(21): 4185–4188. J Clin Oncol, 2002; 20(8): 2213.

8. Molina R, Barak V, van Dalen A, et al. Tumor markers in breast cancer- Europ. Group on Tumor Markers recommendations. Tumour Biol., 2005 Nov-Dec; 26(6): 281–293.
9. Hoffman BR, Diamandis EP. Recent advances in cancer biomarkers. Clin Biochem., 2004 Jul; 37(7): 503–504.
10. Marks V. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. Clin Chem., 2002 Nov; 48(11): 2008–2016.
11. Hoefner DM. Serum tumor markers. Part I: Clinical utility. / MLO Med Lab Obs., 2005; 37(12): 20, 22–24.
12. Kaneda A, Feinberg APOD. Loss of imprinting of IGF2: a common epigenetic modifier of intestinal tumor risk. Cancer Res., 2005 Dec 15; 65(24): 11236–11240.
13. Michalová K, Zemanová Z. Klasická a molekulární cytogenetika v klinické praxi, Klin.Biochem.Metab., 2005; 13(34)No 2: 63–67.

onkologie

www.onkologics.cz