

Současné možnosti laboratorního vyšetřování pro onkologicky nemocné

2. část

Mirka Nekulová, Marta Šimíčková, Dalibor Valík

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. Part 2

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 2009; 3(1): 48–52

Kolorektální karcinomy

Kolorektální karcinomy jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí pro nádorové choroby. V posledním období dochází k dramatickému vzrůstu incidence. Vedle zevních vlivů hrají určitou roli i genetické faktory, prekancerózy (ulcerózní kolitidy, vilózní adenomy), screening pomocí CEA však zatím není běžný. **Je však nutno zdůrazňovat vyšetřování okultního krvácení ve stolici (FOB) v rámci preventivních prohlídek**, např. QuikRead® FOB (Orion Dg) nebo podobně.

Sérové hladiny CEA vyšetřené před operačním zákrokem jsou vhodným prognostickým parametrem jak vzhledem k bezpříznakovému, tak i celkovému přežití. Na základě předoperačních hodnot lze posoudit možnost radikálního zásahu u kolorektálního karcinomu. Podle ASCO doporučení z r. 2006 mohou předoperační hodnoty $> 5 \mu\text{g/l}$ korelovat s horší prognózou, není však možno využít koncentraci CEA jako rozhodovací faktor pro nasazení adjuvantní terapie.

Hladiny CEA korelují se stadiem choroby. Celková senzitivita CEA se pohybuje kolem 55 % u neléčených nemocných. Podle poklesu hladin CEA po operaci (maximálně do 8 týdnů) lze hodnotit úspěšnost zákroku. Při sledování progresu choroby bývají hodnoty sérového CEA u 60 % nemocných zvýšeny i několik měsíců před klinickou manifestací, u dalších 20 % nemocných

současné s ní. Za indikaci „second look“ operace bývá považováno potvrzení vzestupu hodnot ve 3–4 měřeních za sebou. Zejména při odhalování metastáz je monitorování CEA velmi přínosné. Monitorování průběhu onemocnění (detekce relapsu či rozsevu onemocnění a odpovědi na léčbu) patří k základním využitím CEA. Hodnoty vyšší než $10 \mu\text{g/l}$ znamenají obvykle progresi maligního procesu.

Dle ASCO (2006) i EGTM (2007) doporučení je vhodné monitorovat nemocné s kolorektálním karcinomem stadia II a III každé 2–3 měsíce po dobu 3 let, zvýšení hladiny CEA je známkou progresu onemocnění, musí být potvrzeno dalšími technikami. Koncentrace vyšší než $50 \mu\text{g/l}$ svědčí s vysokou pravděpodobností o jaterních nebo kostních metastázách. Pokles hodnot CEA asi ve 4. týdnu po chirurgickém zákroku může poskytnout údaj o úspěšnosti terapie, podobně lze hodnotit efekt chemo- či radioterapie, pokud byly hodnoty před terapií zvýšené. Doba odběru a intervaly mezi opakovanými odběry jsou dle doporučení ASCO 1–3 měsíce po dobu aktivní terapie. Zvýšení CEA v séru je impulsem k přešetření, ale je třeba myslet i na možnou nespecifickou (falešnou) pozitivitu CEA u benigních onemocnění (např. GIT) a u kuřáků. U karcinomů, které CEA neprodukují, je vhodné vyšetřovat CA 19-9. Takových nemocných bývá asi kolem 15 %. Při kombinaci vyšetření CEA + CA 19-9

stoupá senzitivita na 70 %. Asi 10 % nemocných neprodukuje nádorový marker CA 19-9 (krevní skupina Lewis^{a-b-}). U těchto nemocných může být přínosem stanovení dalších nádorových markerů, jako je např. CA 242. Z prognostického hlediska může být přínosem stanovení cytotokeratinu TPS u nemocných s metastatickým postižením jater.

Karcinomy jícnu

V dolní části jícnu se vyskytují především adenokarcinomy a z markerů se doporučují vyšetřovat stejné jako u karcinomu žaludku (viz dále). V horní části jícnu převládají epidermoidní karcinomy a jim příslušný nádorový marker je SCCA.

Karcinomy žaludku

Postihují častěji muže. V posledních letech se dostalo sledování markeru CA 72-4 na první místo před CEA a CA 19-9; jejich senzitivita je udávána 48, 43, resp. 41 % pro primární diagnózu při 95 % specifitě. Pro detekci metastáz jsou uváděny hodnoty 69, 54 a 48 % pro uvedené markery ve stejném pořadí. Kombinací všech 3 markerů stoupá senzitivita až na 74 %.

Karcinomy jater

Hepatocelulární karcinomy se často vyskytují v Asii a Africe, v Evropě jen 5 na 100 000

obyvatel ročně, 3x více u mužů. Přitom 80 až 90 % nemocných produkuje **AFP**, jehož vysoké sérové hodnoty jsou u tohoto karcinomu typické. U nemocných s cirhózou, kde je riziko vzniku tohoto karcinomu 40x vyšší, se doporučuje vyšetřování AFP 2x ročně. Jestliže dochází (asi u 5 % těchto nemocných) k trvalému výraznému zvyšování AFP, je nutno uvažovat o vzniku karcinomu. Zvýšení AFP obvykle předchází klinickou diagnózou až o 8 měsíců. AFP vykazuje mikroheterogenitu, a to jak podle typu glykosylace prokazatelné vazbou na různé lektiny, tak i podle různého izoelektrického bodu. AFP-L3 varianta je charakteristická pro maligní tumory, na rozdíl od nemaligních postižení, kde je exprimována především varianta AFP-L1. Zvýšení sérového podílu AFP-3 nad 10 % z celkového AFP v populaci s vysokým rizikem vývoje hepatocelulárního karcinomu, kde může být zvýšena i hladina AFP (cirhóza, hepatitida), je rizikovým faktorem a vyžaduje pečlivé sledování těchto nemocných. AFP-L3 má poměrně vysoký lead time před průkazem zobrazovacími technikami (3–21 měsíců). Maligní jaterní buňky, které produkují AFP-L3, mají tendenci k rychlému růstu, časné invazi a intrahepatálnímu metastazování, což předurčuje AFP-L3 jako indikátor špatné prognózy. **Cholangiokarcinomy jater, žlučnicku i Vaterské papily** jako většinou dobře diferencované adenokarcinomy produkují zvýšené hodnoty **CA 19-9** v séru. Pro diferenciální diagnostiku vzhledem k benigním chorobám žlučových cest, zejména provázeným ikterem, je vhodné užívat „cut off“ až 120 kU/l, při které je senzitivita pro karcinom 65 %. Sledování CA 19-9 je také doporučováno u exponovaných jedinců ohrožených vznikem tohoto karcinomu. AFP bývá zvýšen jen asi v 7 % při **metastatickém postižení jater**. V těchto případech se doporučuje vyšetřovat CEA, který bývá zvýšen u jaterních metastáz adenokarcinomů trávicího traktu, prsu a plic.

Nadějně se zdá být využití stanovení SCCA (především ve formě imunokomplexu s IgM) pro časnou diagnostiku hepatocelulárního karcinomu (2, 13).

Karcinomy pankreatu

Vyskytují se 3x častěji u mužů, prognóza bývá velmi špatná. Nejdůležitějším markerem je **CA 19-9**. Aby bylo docíleno potřebné specifity vzhledem k chronické pankreatitidě, kde bývají až u 30 % nemocných hodnoty zvýšené nad referenční hladinu, doporučuje se pro diferenciální diagnostiku užívat cut off až 120 kU/l. Potom je senzitivita pro karcinom pankreatu kolem 75 %. Přes vysokou senzitivitu především pro nádory

slinivky není možno užít tento marker pro časnou primární diagnostiku tohoto onemocnění.

Preoperativní hodnoty mají u karcinomu pankreatu prognostický význam, diskriminační hladina se pohybuje podle typu studie mezi 200–1 200 kU/l.

Odhad závažnosti onemocnění: obvykle nekoreluje výrazně koncentrace CA 19-9 s nádorovou hmotou. Výrazně zvýšené hladiny s často exponenciálním nárůstem (nad 10 000 kU/l) jsou však průkazem vzdálených metastáz.

Zvýšení CA19-9 podporuje výsledky klinického průkazu návratu onemocnění u karcinomu slinivky.

Sledování průběhu onemocnění: **monitorování CA 19-9** se užívá především pro karcinom pankreatu. Jeho senzitivita je vysoká (až 70–90 %), pro dodržení dostatečné specifity je však třeba výrazně zvýšit hladinu cut-off (až na 100 kU/l). Vysokou senzitivitu dosahuje tento marker i podle závažnosti onemocnění u karcinomu kolorekta (18–58 %), u cholangiocelulárních karcinomů (22–49 %), u nádorů žlučových cest (55–79 %) a žaludku (25–60 %). Koncentrace CA 19-9 koreluje dobře s hodnocením efektu terapie, kinetika poklesu jeho sérové hladiny o více než 20 % za 8 týdnů se jeví jako nejvhodnější rozhraní pro definici skupiny nemocných s delším přežitím.

U metastatického onemocnění slinivky je zvýšení koncentrace CA19-9 v průběhu terapie monitorované od začátku léčby po 1–3 měsících indikací progresu, kterou je třeba potvrdit dalšími technikami.

Zdá se, že vyšetření TPA či TPS může poměrně dobře odlišit nemocné s benigním nebo maligním postižením hlavy pankreatu (vedle CA19-9, CEA a VEGF-1), žádný z těchto markerů však nemá prognostický význam. Pokles hodnot TPS při úspěšné terapii

Nádory bronchogenní

Karcinomy lokalizované v plicích představují jeden z nejčastějších typů karcinomů u mužů. Výrazný nárůst incidence se v posledním období projevuje u žen. Nádory se značně liší histologickým obrazem a také citlivostí na chemoterapii. Volba vhodného nádorového markeru se řídí zásadně histologií nádoru. **CYFRA 21-1** je základním markerem pro **nemalobuněčné karcinomy plic (NSCLC)**. Jeho senzitivita je vyšší než u ostatních nádorových markerů; bývá uváděno až 60 % pro **epidermoidní karcinomy**, přes 40 % pro adenokarcinomy i velkobuněčné karcinomy, podobně jako u **SCCA**. Pro **adenokarcinomy** bývá doporučován **CEA**, který s předstihem 3–6 měsíců

u 65 % nemocných reaguje na progresi choroby. Kombinace **TPA (TPS)** se shora uvedenými markery je vhodná pro sledování málo diferencovaných forem plicních karcinomů. Pro **malo-buněčné plicní karcinomy (SCLC)** se v současné době ukazuje jako slibný pro primární diagnostiku a pro follow up nádorový marker s nejvyšší senzitivitou Monototal. **ProGRP**, dále marker **NSE**. Senzitivita bývá uváděna kolem 60 až 70 %, při rozsevu onemocnění bývá až 80 %, jako doplňkový marker je doporučován **Chromogranin A**. Ektopická produkce ACTH, PTH, ADH i CT může působit u nemocných s SCLC řadu příznaků paraneoplastických. Sledování hladin CT se také využívá při monitorování těchto nemocných; až v 60 % koreluje s klinickým stavem.

Nádory ORL oblasti

Tyto nádory jsou dobře dostupné vzhledem k diagnostice i sledování efektu terapie. Proto vyšetřování nádorových markerů má význam zejména při včasném odkrývání metastáz a hodnocení účinku jejich terapie. Většinu maligních nádorů této oblasti tvoří karcinomy epidermoidní (spinocelulární, skvamózní). Dřívější práce referovaly o vyšetřování **CEA** se senzitivitou vzhledem k progresi jen 30 %. Většina nemocných však jsou kuřáci a tento fakt ovlivňuje hladiny CEA v séru. Naopak kouření nemá vliv na nyní často vyšetřovaný marker **SCCA** a také jeho celková senzitivita bez přihlédnutí k jednotlivým stádiím karcinomů ORL lokalizace je vyšší – až 51 %. Při sledování návratu choroby pomocí SCCA bývá včasnou detekce u 75 % případů (lead time 3–4 měsíce), při kombinaci markerů SCCA + CEA až u 87 % případů. Oba markery mají odlišnou dynamiku a je tedy přínosné sledovat oba. U nediferencovaných nádorů je jako vždy přínosné vyšetřovat **TPA (TPS)**.

Nádory prsu

Při stále vzrůstající incidenci představuje nejčastější karcinom u žen. I při dobré palpační přístupnosti nádoru a využívání všech diagnostických možností představuje vyšetřování nádorových markerů neocenitelný přínos, zejména v monitorování nemocných vzhledem k rozsevu choroby i při hodnocení efektu terapie. Uvádí se, že detekce metastatického šíření je možná pomocí vyšetřování nádorových markerů v průměru o 4 až 6 měsíců dříve než klinickými a zobrazovacími metodami (lead time markerů). Základním markerem v této oblasti je diferenciační marker **CA 15-3**, zejména pro nádory středně a dobře diferencované; jeho senzitivita je uváděna celkově kolem 60 %

neléčených. Zejména při pravidelném monitorování nemocných vzhledem k návratu choroby, k vývoji vzdálených metastáz je senzitivita markeru velmi dobrá (60 až 90 %). Evropská skupina pro nádorové markery (European Group of tumor Marker (EGTM) 2005 zdůrazňuje, že pravidelné monitorování CA15-3 v séru může prokázat návrat onemocnění s lead-timem 2–9 měsíců. Rovněž zvýšená předterapeutická hladina CA15-3 je považována za nepříznivý prognostický ukazatel, spolu s klasickými prognostickými parametry potvrzuje nepříznivý vývoj onemocnění.

Podle doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology) z r. 2007 není vhodné používat CA15-3 pro screening, určení diagnózy, stadia nebo návratu onemocnění u karcinomu prsu. Monitorování jeho hladiny v případě léčby metastatického onemocnění však přispívá spolu s dalšími klinickými vyšetřeními (především zobrazovacími technikami) k průkazu účinnosti terapie. Prvních 4–6 týdnů po nasazení nové terapie je však třeba zvažovat možný vzrůst koncentrace jako projev „lysis“ fenoménu.

Nejčastěji bývá vyšetřován spolu s nejdéle vyšetřovaným nádorovým markerem v této lo-

kalizaci – **CEA**, jehož senzitivita však nedosahuje shora uváděných hodnot pro CA 15-3. **TPA (TPS)** bývá oceňován u málo diferencovaných invazivních nádorů, kde může být jediným ukazatelem aktivity onemocnění. **MCA** má senzitivitu velmi podobnou CA 15-3.

U dialyzovaných nemocných je MCA vhodnější pro nižší falešnou pozitivitu. V ostatních případech však bývá falešná pozitivita MCA častější než u CA 15-3. Bývají vyšetřovány také markery CA 549, CA M26, CA M29 či MSA. Stanovení HER2 neu onkogenu ve tkáni nádoru, případně tohoto proteinu v séru patří dnes mezi doporučené prognostické a prediktivní parametry, podobně jako vyšetření nádoru vzhledem k pozitivitě hormonálních receptorů.

Nádory prostaty

Nádory prostaty patří k nejčastěji se vyskytujícím nádorům mužů s výrazně vzestupnou incidencí. Muže s benigní hyperplazií prostaty a hodnotou nádorového markeru **PSA** nad 10 µg/l je nutno považovat za rizikové vzhledem ke vzniku karcinomu a při opakovaně potvrzené hodnotě markeru podrobit bioptickému vyšetření. Také muži starší 55 let se stejnými hodnotami

PSA v krvi mají být považováni za suspektní i bez klinických příznaků a je u nich indikováno vyšetřování palpační, sonografické i PSA opakované ve dvouměsíčních intervalech.

V poslední době se v některých zemích provádí PSA jako screening u mužů nad 50 let.

U karcinomů prostaty hodnoty PSA korelují s rozsahem onemocnění. U lokalizovaných onemocnění se senzitivita pohybuje kolem 60 až 70 %, v přítomnosti kostních metastáz až 90 %. Celková senzitivita závisí na referenční hodnotě, která se uvádí od 2,5 až do 10 µg/l (90, resp. 70 %). Hodnoty PSA nad 80 µg/l bývají projevem kostních metastáz. Objevily se další možné metody pro zlepšení diagnostické senzitivity a specifity, především stanovení denzity PSA. Tento výpočet poměru PSA na objem prostaty je však limitován malou přesností stanovení objemu prostaty. Rychlost tvorby PSA, vztažená na časovou jednotku, se zásadně liší u osob zdravých a osob s karcinomem prostaty. Vzhledem k poměrně dlouhým nutným časům na vyhodnocení tohoto parametru (obvykle 6–9 měsíců) se metoda v urologické praxi příliš neosvědčila.

Odhad závažnosti onemocnění: PSA je vhodný pro potvrzení stadia choroby. Zvýšené

hodnoty se objevují u 95 % metastatických nádorů, 82 % stadií III nebo IV. Není pravděpodobné metastazování do kostí při hodnotě PSA nižší než 20 µg/l. Korelace hodnot PSA a gamagrafie skeletu je 90 %. PSA bývá vyšetřován při monitorování průběhu onemocnění vzhledem k návratu choroby i hodnocení efektu terapie chirurgické (hodnoty po úspěšném zákroku klesají k normě do 3 týdnů), chemo-, radio- i hormonoterapie. V současné době se vyšetřuje také **volná frakce PSA** („free PSA“), která za normálních okolností představuje více než 18 % celkového PSA. Poměr volné a vázané frakce PSA má význam především pro diferenciální diagnostiku benigních a maligních postižení prostaty, hlavně při hodnotách celkového PSA v rozmezí 4 až 10 µg/l: u nemocných s maligním onemocněním je tento poměr výrazně nižší (pod 18 %). Je známo, že PSA může být produkován i u žen, a to nejen z parauretrálních žlázek, ale také u benigních onemocnění prsu. K dalším studovaným izoformám patří komplexní PSA, prekursorový pro-PSA, BPSA produkovaný především benigní hyperplastickou tkání a další zástupci kallikreinové rodiny. **Chromogranin A** bývá zvýšen u vzniku hormonální rezistence nemocných léčených antiandrogeny.

Nádory vaječníků

Patří mezi hůře diagnostikovatelné nádory a představují asi 20 % všech gynekologických malignit. Často scházejí klinické příznaky a zejména obezita i dnes (v době ultrazvukové éry) působí, že diagnóza bývá stanovena až v pokročilejších stadiích. Markerem volby je jednoznačně **CA 125**. Je doporučován i pro screening, zejména v rizikových skupinách zahrnujících genetická rizika (jsou uváděny 3 dědičné syndromy ovariálního karcinomu: syndrom prsu-ovaria, lokálně specifický syndrom ovariálního karcinomu a dědičný nepolypózní kolorektální karcinom neboli Lynchův syndrom typu II, který kromě GIT postihuje také endometrium a ovarium výskytem karcinomů). V případě genetické zátěže (alespoň jeden příbuzný) syndromem ovariálního karcinomu je doporučeno stanovit CA 125 (spolu s vaginálním ultrazvukovým vyšetřením) každoročně. Byly zahájeny pokusy využít CA125 v multimodálním uspořádání (s dalšími biomarkery, např. CA72-4, CA15-3, M-CSF, event. s protilátkami proti nádorovým antigenům), které vedou ke zvýšení senzitivity při zachování vysoké specifčnosti i v časně fázi onemocnění, nutné podmínce efektivního provádění screeningu.

Při rozlišování maligního a benigního charakteru nálezu v malé pánvi bývá jako rozlišovací hraniční hodnota CA 125 doporučována hodnota 60 kU/l. Většinou jsou však nádorové markery vyšetřovány k monitorování průběhu choroby a k odhalení recidiv onemocnění. Výběr nádorového markeru se řídí histologií nádoru. U nejčastějších serózních karcinomů je to **CA 125**. Senzitivita pro karcinomy vaječníků je obecně kolem 87 %. Senzitivita je závislá na stadiu choroby. Hodnota CA 125 má význam při indikaci „second look“ operace. Při vyloučení možné falešné pozitivity zvýšení markeru svědčí vždy pro reziduální nález. Naopak falešně negativní hodnota markeru bývá histologicky zaznamenána až u 40 % histologicky revidovaných případů při této operaci. Při monitorování nemocných vzhledem k další progresi je její zachytnost pomocí CA 125 až 90 %. Průkazné zvýšení markeru je indikací k hledání metastáz. Nárůst koncentrace markeru může předcházet klinickou diagnózu o 1–8 měsíců. Při dokonalém odstranění primárního tumoru klesá koncentrace CA 125 o 75–90 % během prvního týdne (často exponenciálně), do 2–3 týdnů se hodnoty normalizují. Při hodnocení efektu chemoterapie pomocí CA 125 a CT bývá shoda asi 75 %. V poslední době se začíná stanovovat nový marker **HE4** pro diagnostiku a follow up ovariálního karcinomu.

Pro mucinózní ovariální karcinomy jsou udávány vhodné markery CA 19-9, CEA, event. marker CA 72-4. Asi 3 % ovariálních nádorů tvoří germinativní tumory a v těchto případech je vhodné vyšetřovat AFP a beta-hCG.

Nádory těla děložního

CEA je vhodným markerem také u **adenokarcinomů těla děložního**. Přetrvávání zvýšených hladin CEA po ukončení terapie bývá u více než poloviny nemocných časnou známkou progresu choroby, vysoké hladiny upozorňují na možnost metastáz do jater a plic. Pro adenokarcinom cervixu i těla děložního (jako nádory coelomového původu) bývá doporučovaným markerem také **CA 125**. Senzitivita pro návrat choroby u těchto typů nádorů bývá uváděna pro kombinaci CEA s CA 125 kolem 70 %.

Nádory čípku děložního

Asi 95 % těchto nádorů tvoří epidermoidní neboli skvamózní či spinocelulární karcinomy, pro které je typická produkce **SCCA** (asi u 55 až 60 % nemocných), která koreluje se stadiem onemocnění. Marker se však neužívá ani pro screening, ani pro primární diagnostiku, ale pro

monitorování průběhu choroby (jejího návratu – zejména při vzdáleném rozsevu) a efektu terapie. Po úspěšném chirurgickém zákroku se má hodnota SCCA normalizovat u všech nemocných do 120 hod., po aktinoterapii v dávce 60 Gy se hodnoty normalizují u 90 % nemocných. Jestliže po 3 sériích chemoterapie nedochází k poklesu původně zvýšené hodnoty SCCA, doporučuje se v této terapii nepokračovat. Při návratu choroby bývá SCCA u 70 % žen prvním parametrem upozorňujícím na progresi. Zvýšení SCCA v séru nemocných s karcinomem čípku při návratu choroby může předcházet klinický průkaz o 2–8 měsíců. Asymptomatické zvýšení SCCA signalizující návrat choroby bývá možno potvrdit využitím nové zobrazovací techniky – pozitronové emisní tomografie (PET). V současné době je jako vhodný marker pro tento typ karcinomu doporučována také **CYFRA 21-1**. Vhodným doplňujícím markerem u epidermoidních karcinomů (senzitivita asi 32 %) a hlavním markerem při adenokarcinomech cervixu je CEA.

Trofoblastické nádory žen

Tyto nádory vycházejí z trofoblastu, patří mezi ně benigní hydatidózní mola a maligní choriokarcinom. Jejich společným znakem je enormní **produkce hCG**. Vznikají na podkladě nekontrolovaného množení buněk trofoblastu bez přítomnosti plodu jako regulačního faktoru. Na jejich možnost je nutno myslet po prodělaném potratu či porodu, zejména po porodu, kdy v anamnéze předcházela mola. Typickým projevem **hydatidózní moly** jsou vysoké hodnoty hCG v séru (i v moči). Po chirurgickém odstranění moly dochází k rychlé normalizaci hodnot hCG, proto se doporučuje jejich vyšetřování zpočátku v týdenních, po normalizaci ve dvouměsíčních intervalech nejméně po dobu jednoho roku. Pokud zvýšené hodnoty hCG přetrvávají, je nutno myslet na možnost maligního zvrhnutí zbytků moly v **chorioadenom** až **choriokarcinom**. K této situaci dochází v 10 až 15 % případů. Choriokarcinom je velmi nebezpečný metastazující nádor, který však velmi dobře reaguje na chemoterapii. Hodnot hCG, zejména jeho specifické **podjednotky beta**, se úspěšně používá k monitorování efektu chemoterapie. I po normalizaci hodnot beta-hCG však ještě mohou v organizmu přetrvávat maligní buňky trofoblastu v množství až 100 000. Vyšetřování hCG se používá také k monitorování plicních a mozkových metastáz choriokarcinomů. U následně jmenovaných lze provádět vyšetření i v mozkomíšním likvoru. I když riziko moly je udáváno 1 na 2 000 gravidit a choriokarcinomu

jen 1 na 100 000 těhotenství, musíme si být vědomi těchto možných komplikací.

Výskyt falešně pozitivních hodnot je u různých testů pro velice citlivé stanovení hCG pečlivě monitorován, příčinou mohou být heterofilní protilátky, HAMA (lidské anti-myší protilátky), faktory komplementu, rheumatoidní faktor atd. V případě neočekávané zvýšené hodnoty je doporučováno užít stanovení jiného výrobce, event. stanovení v moči.

Seznam zkratk

ADH – antidiuretický hormon

AFP – α -fetoprotein

β hCG – β -podjednotka hCG

CEA – karcinoembryonální antigen

CT – kalcitonin

GIT – gastrointestinální trakt

HAMA – heterofilní lidské anti-myší protilátky

hCG – lidský choriogonadotropin

MCA – antigen mucinózních karcinomů

MSA – mamární sérový antigen

NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic

NSE – neuron-specifická enoláza

PSA – prostatický specifický antigen:

FPSA – volný PSA

PSAt – celkový PSA

PTH – parathormon

SCCA – antigen skvamózních buněk

SCLC – malobuněčný karcinom plic

TPA – tkáňový polypeptidový antigen

TPS – specifický TPA

VEGF 1 – vaskulární endoteliální faktor 1

Literatura

- Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo ND. 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.
- Beneduce L, Castaldi F, Marino M, Quarta S, Ruvoletto M, Benvegnù L, Calabrese F, Gatta A, Pontisso P, Fassina G. Squamous cell carcinoma antigen-immunoglobulin M complexes as novel biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005; 103: 2558–2565.
- Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem*. 2004 Jul; 37(7): 529–540.
- Bensalah K, Lotan Y, Karam JA, Shariat SF. New circulating biomarkers for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008; 11: 112–120.
- Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S, Wilkowski R, Heinemann V. Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19–9 as tum marker in patients with pancreatic cancer. *Oncology*. 2006; 70: 255–264.
- Brawer MK. Prostate specific antigen. *Seminars in Surg. Oncol*. 2000; 18: 3–9.
- Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. *J Reprod Med*. 2004; 49: 545–553.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, Lamerz R, Peltomäki P, Sturgeon C, Topolcan O. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1348–1360.
- Duffy MJ. Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are They of Clinical Value? *Clinical Chemistry*; 2006; 52: 3345–3351.
- Filella X, Alcover J, Molina R, Giménez N, Rodríguez A, Jo J, Carretero P, Ballesta A.M. Clinical usefulness of free PSA fraction as an indicator of prostate cancer. *Int. J. Cancer* 1995; 63: 780.
- Fonseca R, San Miguel J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21: 1115–1140.
- Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 66: 10–20.
- Giannelli G, Fransvea E, Trerotoli P, Beaugrand M, Marinocchi F, Lupo L, Nkontchou G, Dentico P, Antonaci S. Clinical validation of combined serological biomarkers for improved hepatocellular carcinoma diagnosis in 961 patients. *Clin Chim Acta*. 2007; 383: 147–152.
- Guadani F, Roselli M, Ferroni P, Spila A, Cavaliere F, Casaldi V, Wapner G, Abbolito MR, Greiner JW, et al. CA 72-4 serum marker – a new tool in the management of carcinoma patients. *Cancer Invest*. 1995; 13: 227–238.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin PS, Taube, Somerfield MR, Hayes DF, Bast Jr RC. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 2007; 25: 5287–5312.
- Hung MCH, Lau YK. Basic science of HER2/neu: A review. *Semin. In Oncol*. 1999; 26: 51–59.
- Kato H. Recent progress in biology and clinical use of squamous cell carcinoma antigen. *Tumor Marker Update* 1996; 8: 177–179.
- Kaušitz J. Rádioimunoanalýza v onkologii, Veda, Bratislava, 1991.
- Komise NIH pro vytvoření konsenzu o karcinomu ovaria. *JAMA-CS* 1995; 3: 463.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 20; 24(33): 5313–5327.
- Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Lett*. 2007; 249: 30–39.
- Masopust J. Alfa-fetoprotein: Historie a význam jeho objevu I. *Labor Aktuell* 2007; 2: 8–11.
- Molina R, Filella X, Augé JM. ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*. 2004; 37: 505–511.
- Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, Goike H, Lamerz R, Nap M, Sölétormos G, Stieber P. Tumor Markers in Breast Cancer – European Group on Tumor Markers Recommendations. *Tumor Biol*; 2005; 26: 281–293.
- Munkarah A, Chatterjee M, Tainsky MA. Update on ovarian cancer screening. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2007; 19: 22–26.
- Nekulová M, Šimíčková M, Pecan L. Software system BIAN-TA for assisting localization of primary tumor. *Labor Aktuell*, 1998; supplementum, 24–25.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Schröder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol*. 2008; 53: 468–477.
- Stephan C, Jung K, Lein M, Diamandis EP. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 1918–1926.
- Tiseo M, Ardizzoni A, Cafferata MA, Loprevite M, Chiramondia M, Filiberti R, Marroni P, Grossi F, Paganuzzi M. Predictive and prognostic significance of neuron-specific enolase (NSE) in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2008; 28: 507–513.
- Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, O'Brien SCortes J, Wierda WG, Koller C, Pierce S, Brandt M, Freireich EJ, Keating MJ, Estey EH. The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 1; 14(3): 721–730.
- Tyree I. Human chorionic gonadotropin: Properties and assay methods. *Seminars in Oncol.*, 1995; 22: 121–129.
- Zhang Z, Yu Y, Xu F, Berchuck A, van Haaften-Day C, Havrilesky LJ, de Bruijn HW, van der Zee AG, Woolas RP, Jacobs IJ, Skates S, Chan DW, Bast RC Jr. Combining multiple serum tumor markers improves detection of stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 107: 526–531.
- Zinkin NT, Grall F, Bhaskar K, Otu HH, Spentzos D, Kal-mowitz B, Wells M. Serum Proteomics and Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma and Chronic Liver Disease. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 470–477.

MUDr. Mirka Nekulová, CSc.

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

nekulova@mou.cz