

Současné možnosti laboratorního vyšetřování pro onkologicky nemocné

3. 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 poločasu, 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 2009; 3(2): 121–124

Nádory testikulární

Incidence testikulárních nádorů jeví statisticky významný vzestup. Kryptorchizmus je rizikovým faktorem zvyšujícím riziko výskytu 4x. Maligní nádory varlat jsou z 90 % představovány nádory germinativního původu, které se z praktických hledisek dělí na seminomy a častější (60–65 %) neseminomy. Většinou jsou heterogenní, zvláště neseminomy. Ty také často produkují nádorové markery **AFP** (asi v 70 %), **hCG** (ve 40 %) resp. aspoň jeden z nich (asi v 80–85 %). Produkce AFP svědčí pro přítomnost struktur žloutkového vaku, zatímco tkáň trofoblastového původu produkují hCG. Udávaná senzitivita **hCG** pro neseminomy se pohybuje kolem 50 %, pro jen seminomy 10–20 %. Seminomy tyto markery často neprodukují. Nádorové markery většinou nejsou užívány pro screening (výjimečně u rizikových skupin), ale jako prognostický faktor před orchiektomií. Hladiny AFP a hCG (beta-hCG) mají význam při určování klinického stadia nádorů neseminomových, jejich zvýšení svědčí pro postižení regionálních mízních uzlin, event. vzdálené metastázy; negativní nález má menší cenu. Nejčastější indikací vyšetření nádorových markerů je sledování nemocných vzhledem k návratu choroby a monitorování terapie, která má široké možnosti a také výsledky (nejen chirurgie, ale i chemoterapie) bývají velmi dobré. Kombinované vyšetřování beta-hCG a AFP za-

chycuje návrat choroby se senzitivitou až 86 % u neseminomů se strukturami trofoblastickými a žloutkového vaku, často i měsíce před pozitivitou jiných diagnostických metod. Vzestup nádorových markerů v séru bývá prvním ukazatelem vzdálených metastáz asi u 55 % nemocných, u dalších 20 % dochází k vzestupu markeru současně s pozitivitou jiné diagnostické metody. Proto mají být nemocní alespoň v prvním roce monitorování pomocí markerů jednou měsíčně, vyšetření počítačovou tomografií je indikováno v delších intervalech. Po úspěšném operačním zákroku klesá hCG velmi rychle, AFP o něco pomaleji (viz jejich poločasy) k normě. Ani normalizace hodnot však nevylučuje reziduum maligních buněk, které ani hCG, ani AFP neprodukují. U nádorů, kde AFP a hCG nejsou produkovány (zralé teratomy, „čisté“ seminomy), jsou vyšetřovány jiné markery, např. LD, NSE, TM2-PK (izoenzym pyruvátkinázy zejména u seminomů).

Nádory močového měchýře

Jejich incidence má výrazně vzestupný trend. V Evropě se v 90 % jedná o karcinomy z přechodného epitelu. Karcinomy močového měchýře poměrně často recidivují, urologickým vyšetřením lze odhalit superficiální recidivy, pro detekci invazivních forem je vhodné sledování markerů. Dosud nejčastěji užívaný je proliferační marker **TPA** či jeho specifická forma

TPS. Screening pomocí nádorových markerů se doporučuje u zaměstnanců exponovaných průmyslovým karcinogenům (benzidin, 1-naftylamin). U diferencovaných karcinomů se doporučuje také vyšetřování **CEA**. K monitorování nemocných pro časně zjištění recidiv je vhodná kombinace **TPA** a **CEA**. V dalších studiích je referován jako vhodný sérový nádorový marker **CYFRA 21-1** se senzitivitou 56 % u invazivních forem bez rozlišení stadií a parametr **NMP-22**, který je stanovován v moči. Jedná se o proteiny nukleární matrix, které se uvolňují do krevního oběhu a vylučují do moči. Jejich klinický význam spočívá rovněž ve sledování účinnosti terapie.

Nádory ledvin

Vykazují v posledních letech obrovský nárůst a patří mezi špatně diagnostikovatelné nádory. Hlavní možnosti jsou sonografie a počítačová tomografie. Při monitorování průběhu nemoci pomocí **TPA** a **CEA** se uvádí asi 60 % efekt. Slibným markerem se v poslední době jeví také **NSE**, která je produkována Henleovou klíčkou a distálními tubuly a také **TM2-PK**, některé práce uvádějí i **hCG** jako vhodný marker.

Nádory žláz s vnitřní sekrecí, neuroendokrinní tumory (NET)

Apudomy jsou nádory neuroendokrinního původu histogeneticky pocházející z neuroek-

todermální tkáň, která se během vývoje dostala do bronchů, střeva, slinivky břišní, nadledvin a dalších orgánů, kde pak vznikají apudomy. Jsou tvořeny buňkami schopnými vychytávat a dekarboxylovat prekurzory aminů (APUD – *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) a tvořit z nich hormonálně aktivní látky. Tím dochází k syndromům hormonální nadprodukce, které mohou ohrožovat život nemocného, a proto vyžadují okamžité léčení. Nádory tohoto typu se projevují produkcí biogenních aminů a regulačních peptidů: **biogenních aminů** (serotonin, histamin, adrenalin, noradrenalin, dopamin), **regulačních peptidů** (angiotenzin, kalcitonin, vazoaktivní intestinální polypeptid, somatostatin a další), **hormonů, enzymů** (NSE, L-dopadekarboxyláza). Nádory se mohou vyskytovat v nejrozličnějších lokalizacích, patří sem hlavně malobuněčné karcinomy plic, medulární karcinomy štítné žlázy, nádory pankreatu, karcinoidy a feochromocytomy. Typické produkty těchto nádorů nebo jejich metabolity – kyselina 5-hydroxyindolactová (HIOK), 4-hydroxy-3-methoxy-mandlová (vanilmandlová, VMK), inzulin – se stanovují nejen před určením diagnózy, ale i během pooperačního sledování s cílem odhalení metastáz. Důležité je i sledování dalších laboratorních parametrů (glykémie, kalcium, kalium, chloridy atd.), které mohou v rámci symptomů (paraneoplastických syndromů) vznikajících u jednotlivých apudomů napomoci k jejich diagnostikování. Z apudomů lokalizovaných v gastrointestinálním traktu je nejběžnější **karcinoid**, nádor vycházející z argentafinních buněk, nejčastěji v terminálním ileu, apendixu, nebo rektu. K diagnóze sloužil kromě klinické symptomatologie laboratorní průkaz zvýšeného vylučování HIOK močí za 24 hod. Fyziologické hodnoty jsou do 52 μmol (po 3denní dietě bez ovoce, reserpinu, phenacetinu). Dnes se stanovuje marker **NSE** a **chromogranin** v séru nebo plazmě nemocných s neuroendokrinními malignitami. Bylo zjištěno, že CgA vykazuje nejvyšší senzitivitu při srovnání s dosud užívanými metodami stanovení sérové NSE nebo močové 5-hydroxyindolactové kyseliny. Senzitivita průkazu návratu choroby pro karcinoidy se pohybuje kolem 70–90 %. CgA vykazuje korelaci se změnami odpovídajícími vývoji onemocnění (progrese, stabilizace, kompletní remise).

Feochromocytom je dalším z neuroendokrinních nádorů. Pochází z chromafinních buněk systému sympatiky a až z 90 % bývá lokalizován v dření nadledvin. Produkuje presorické aminy, katecholaminy, jako adrenalin, noradrenalin,

dopamin i další produkty – NSE, somatostatin. Diagnostika laboratorní spočívá ve stanovení VMK v moči. Referenční hodnoty jsou do 45 μmol za 24 hod. (po 3denní dietě bez kávy, čaje, kaka, čokolády, ovoce, vanilky, hypotenziv, diuretik, sedativ, ataraktik, antibiotik). Mezi apudomy patří také nádory z endokrinních buněk pankreatu, vycházejících z pluripotentních kmenových buněk, nezidioblastů; jsou proto nazývány **ne-zidiomy**. Patří sem gastrinom, inzulinom, glukagonom, VIPom, somatostatinom. Lze sem řadit také **neuroblastom** dětského věku, nádor dřeně nadledvin, v 10 % lokalizovaný jinde v průběhu sympatiky (krk, hrudník, břicho i pánev).

Nádory hypofýzy

Nádory hypofýzy jsou většinou hormonálně aktivní nádory, z nichž 45 % produkuje **PRL**. Tím dochází k útlumu produkce LH a projevům amenorey u žen, hypogonadizmu u mužů. Nález hodnot PRL nad 50 $\mu\text{g/l}$ je suspektní, nad 200 $\mu\text{g/l}$ pravděpodobný pro adenom hypofýzy. Diagnóza musí být potvrzena počítačovou tomografií. Kombinace těchto metod umožní odhalení i nádorů pod 1 cm, které mají příznivou prognózu. Monitorování hladin PRL umožňuje hodnocení efektu léčby i sledování nemocných vzhledem k progresi. Asi 25 % adenomů hypofýzy produkuje STH, ACTH nebo TSH s průvodními klinickými příznaky.

Nádory štítné žlázy

Jeví v současnosti vzestupnou incidenci. Pro primární diagnostiku slouží biotické vyšetření gamagraficky suspektních „studených“ uzlů ve štítné žláze, nádorových markerů se užívá pro dlouhodobé sledování nemocných. **Diferencované papilární a folikulární karcinomy**, jejichž vhodným markerem je **tyreoglobulin (TG)**, mají lepší prognózu než nediferencované medulární a anaplastické karcinomy. Zjištění vysoké hladiny TG provází sice 90 % nádorů, ale také hypertyreózu i eufunkční strumu (bývá uváděno, že více než 50 % nemocných mívá hodnoty nad 100 $\mu\text{g/l}$). Proto se vyšetřování TG využívá hlavně pro sledování efektu terapie, kdy gamagrafie bývá často falešně negativní pro neschopnost nádoru kumulovat radiojod následkem medikamentózní blokády nebo dediferenciace. **Medulární anaplastické karcinomy** pocházejí z neuroendokrinních C buněk a jejich základním markerem je **kalcitonin (CT)**. Bývají často sdružené s feochromocytomem. Také zvýšené hodnoty **CEA** se nacházejí u většiny nemocných tímto typem karcinomu. **Nádory příštítných žláz** jsou vzácné, častěji adenomy

než karcinomy. Většinou produkují parathormon (PTH), což se projevuje odpovídajícími symptomy. Laboratorně je nutno sledovat v séru kalcium celkové (nejlépe korigované na albumin nebo celkovou bílkovinu) nebo ionizované, anorganický fosfát, fosfatázy alkalické i kyselé, odpad kalcia i fosfátů močí, případně poměr vyloučeného kalcia k vyloučenému kreatininu za 2 hod. (který za fyziologických podmínek je 0,002 až 0,04 mmol Ca na 1 μmol kreatininu), dle možností hydroxyprolin v moči a další biochemické ukazatele kalcium-fosfátového metabolismu. V diagnostice těchto nádorů se uplatňuje vyšetřování hladin PTH.

Nádory kůže

Z nádorů kůže jsou nejzávažnější **maligní melanomy**, jejichž výskyt se stále výrazně zvyšuje. V současnosti je slibným markerem **S100** nebo **MIA** (melanocyty inhibiční aktivita). Stanovování **melanogenů v moči** nemá dostatečnou senzitivitu v nižších klinických stádiích. Některá pracoviště vyšetřují **TK**, zejména v kombinaci s **B2M**, a také **NSE** v séru.

Nádory nervové soustavy

U nádorů **periferní nervové soustavy** se nejvíce využívá vyšetřování **NSE** v diagnostice neuroblastomů dětí. Udává se senzitivita až 90 % u neléčených nemocných. Podobnou senzitivitu má též vyšetření **chromograninu A**. Zvýšení NSE bývá výrazné, u poloviny pacientů nad 100 $\mu\text{g/l}$, na rozdíl od Wilmsova nádoru, kde zvýšení NSE (při senzitivě jen kolem 20 %) nebývá tak výrazné. NSE se využívá v monitorování průběhu choroby, zejména odhalování metastáz, a hodnocení efektu terapie. U nádorů **CNS** je NSE využívána u retinoblastomů a meduloblastomů, avšak větší význam má sledování v likvoru pro špatný přechod NSE do cirkulace. Častěji se vyskytující nádory původu gliálního (glioblastomy a meningeomy) bývají sledovány pomocí **CEA** stanoveného i v likvoru.

Nádory kostí

Primární nádory kostí nejsou vhodnou indikací k vyšetřování nádorových markerů. Je možno využívat parametrů osteoklastických (stanovení vápníku a aktivity izoenzymu nebo celkové kyselé fosfatázy (ACP) v krvi, stanovení vápníku, hydroxyprolinu, ev. pyridinolinu ve sbírané moči; v nesbírané moči je možné vyšetření Nordinova indexu = poměr vápníku ke kreatininu). Dále v krvi stanovení izoenzymu či celkové aktivity ALP nebo vyšetřování proliferačního markeru TK.

Sekundární nádory kostí (metastatické rozsevy), které bývají častou komplikací nemocných s karcinomem prsu, prostaty, plic, ledviny, močového měchýře, štítné žlázy, maligního melanomu, vzácně i jiných malignit, jsou indikací k vyšetřování tzv. kostních markerů. Ty dělíme na markery osteolýzy, nejslibnější se jeví telopeptidy kolagenu typu I, např. **ICTP** (**C-telopeptid kolagenu typu I**) nebo b-CTX (beta-crosslaps) a markery novotvorby kosti (pro osteoplastický typ metastáz kostních – např. **N-terminální propeptid kolagenu typu I-PINP**). Většinou bývají současně vyšetřovány oba typy markerů, protože většinu kostních metastáz představuje smíšený typ. Zejména při monitorování efektu terapie kostních metastáz (např. bisfosfonáty) jsou tyto metody velmi přínosné. Kostní markery se dnes vyšetřují spíše v krvi než v moči, kde se tolik neuplatňují vlivy cirkadiánní variability a dietního režimu. Zvláště významnou kapitolu vyšetřování kostních markerů představují nemocní s mnohočetným myelomem.

Systémová nádorová onemocnění

Typickým projevem těchto chorob je zvýšená proliferativní aktivita tkání krvetvorného a lymfatického systému. Využívá se sledování **beta2-mikroglobulinu (B2M)** – s výjimkou myeloblastických leukemií a akutní lymfoblastické leukemie), **TK**, **LD**, a **ferritinu** (posledně jmenovaného s výjimkou lymfatických leukemií a lymfocytárních lymfomů). Markery se stanovují k hodnocení účinku terapie i včasné diagnózy recidiv, ale také před zahájením terapie, kdy mají též prognostický význam vzhledem k přežití. TK bývá zvýšená u 65 % neléčených nemocných a je vhodná k monitorování terapie. Odhadnutí závažnosti onemocnění: u hematologických malignit koreluje se závažností onemocnění. TK je vhodná především pro sledování nemocných s akutní leukemií nebo non-Hodgkinských lymfomů.

U **chronických lymfocytárních leukemií** jsou hladiny B2M nad 10 mg/l parametrem špatné prognózy. Pacienti s **Hodgkinskými lymfomy** mívají zvýšené hladiny **ferritinu**, častěji (v 65–70 %) v pokročilejších stadiích. V remisi jeho hladiny klesají; jsou proto vhodné i k monitorování. Doplnkovým markerem bývá **B2M**. U **non-Hodgkinských lymfomů** se vyšetřují nejčastěji TK a B2M, jejichž zvýšené hodnoty se nacházejí hlavně u vyšších klinických stadií, TK zvláště u méně diferencovaných forem. Jako doplněk je vhodné sledování LD (**laktátdehydrogenázy**).

Mnohočetný myelom je provázen u 70–80 % neléčených nemocných zvýšenými hladinami **B2M** v séru, které poměrně dobře odpovídají rozsahu onemocnění a mají i prognostický význam. Udává se, že hladina B2M koreluje s klinickým stavem (lépe než hladiny paraproteinů – monoklonálních imunoglobulinů) a je citlivým ukazatelem účinnosti léčby. Vhodné je též sledovat hladiny ferritinu a TK, která je označována jako parametr krátkodobé prognózy. V monitorování efektu terapie se osvědčují kostní markery, zejména **ICTP**.

Seznam zkratk

AFP – α-fetoprotein
APUD – amine precursor uptake and decarboxylation
βhCG – β-podjednotka hCG
β2M – β-2-mikroglobulin
CEA – karcinoembryonální antigen
CT – kalcitonin
hCG – lidský choriogonadotropin
HIOK – kyselina 5-hydroxyindolyloctová
LD – laktátdehydrogenáza
NMP-22 – proteiny nukleární matrice
NSE – neuron-specifická enoláza
PRL – prolaktin
PSA – prostatický specifický antigen
FPSA – volný PSA
PSAt – celkový PSA
PTH – parathormon
TG – tyreoglobulin
TM2-PK – izoenzym pyruvátkinázy
TK – thymidinkináza
TPA – tkáňový polypeptidový antigen
TPS – specifický TPA
TSH – tyreotropin
VMK – kyselina vanilmandlová

Literatura

1. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artales 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.
2. 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.
3. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem*. 2004 Jul; 37(7): 529–540.
4. Bensalah K, Lotan Y, Karam JA, Shariat SF. New circulating biomarkers for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008; 11: 112–120.
5. 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.

6. Brawer MK. Prostate specific antigen. *Seminars in Surg. Oncol*. 2000; 18: 3–9.
7. Cole LA, Sutton JM. Selecting an appropriate hCG test for managing gestational trophoblastic disease and cancer. *J Reprod Med*. 2004; 49: 545–553.
8. 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.
9. Duffy MJ. Serum Tumor Markers in Breast Cancer: Are They of Clinical Value? *Clinical Chemistry*. 2006; 52: 3345–3351.
10. Filella X, Alcover J, Molina R, Giménez N, Rodríguez AÜ, 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.
11. Fonseca R, San Miguel J. Prognostic factors and staging in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21: 1115–1140.
12. 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.
13. Giannelli G, Fransvea E, Trerotoli P, Beaugrand M, Marinucci 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.
14. Guadani F, Roselli M, Ferroni P, Spila A, Cavaliere F, Casaldi V, Wapner G, Abbotto 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.
15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin PS, Taube, Somerfield MR, Hayes DF, Bast JR. 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.
16. Hung MCh, Lau YK. Basic science of HER2/neu: A review. *Sem. In Oncol*. 1999; 26: 51–59.
17. Kato H. Recent progress in biology and clinical use of squamous cell carcinoma antigen. *Tumor Marker Update*. 1996; 8: 177–179.
18. Kaušitz J. Rádioimunoanalýza v onkologii, Veda, Bratislava, 1991.
19. Komise NIH pro vytvoření konsenzu o karcinomu ovaria. *JAMA-CS*. 1995; 3: 463.
20. 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.
21. Loeb S, Catalona WJ. Prostate-specific antigen in clinical practice. *Cancer Lett*. 2007; 249: 30–39.
22. Masopust J. Alfa-fetoprotein: Historie a význam jeho objevu I. *Labor Aktuell*. 2007; 2: 8–11.
23. Molina R, Filella X, Augé JM. proGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. *Clin Biochem*. 2004; 37: 505–511.
24. 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.
25. Munkarah A, Chatterjee M, Tainsky MA. Update on ovarian cancer screening. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2007; 19: 22–26.
26. Nekulová M, Šimíčková M, Pecan L. Software system BIAN-TA for assisting localization of primary tumor. *Labor Aktuell*, 1998; supplementum, 24–25.
27. 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.

28. Stephan C, Jung K, Lein M, Diamandis EP. PSA and other tissue kallikreins for prostate cancer detection. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 1918–1926.

29. Tiseo M, Ardizzoni A, Cafferata MA, Loprevite M, Chiamondia 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.

30. 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 pro-

gnostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 1; 14(3): 721–730.

31. Tyrey I. Human chorionic gonadotropin: Properties and assay methods. *Seminars in Oncol*, 1995; 22: 121–129.

32. 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.

33. Zinkin NT, Grall F, Bhaskar K, Otu HH, Spentzos D, Kalowitz B, Wells M. Serum Proteomics and Biomarkers in He-

patocellular 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
