

Jak se vypořádat s nespecificitou nádorových markerů?

RNDr. Lenka Zdražilová-Dubská, Ph.D.¹, MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.², doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D.¹

¹Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Účelem toho sdělení je přinést přehled o nespecificitě jednotlivých solubilních nádorových markerů a doporučit, jak se vypořádat s interpretačním úskalím u výsledků zvýšených hladin nádorových markerů.

Klíčová slova: nádorové markery, specificita, interpretace.

How to approach limited specificity of tumor markers

Here we aim to review sources of unspecific or false elevation of soluble tumour markers. We suggest how to approach results of elevated tumour markers in clinical practice.

Key words: tumour markers, specificity, interpretation.

Nádorovým markerem v širším slova smyslu označujeme substanci přítomnou v nádoru, resp. produkovanou a uvolňovanou nádorem nebo hostitelem v odpověď na přítomnost maligního onemocnění. Přítomnost této substance lze využít k diferenciaci nádoru od normální tkáně, nebo uvažovat o přítomnosti tumoru na základě analýzy tělních tekutin. Takovou substanci lze pak měřit kvalitativně nebo kvantitativně metodami chemickými, imunologickými anebo metodami molekulární biologie. Přehled jednotlivých nádorových markerů a doporučení k jejich racionální indikaci a interpretaci lze najít v Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi, které je společným dokumentem ČOS, ČSKB a ČSNM (1).

Hlavní indikací nádorových markerů je sledování onkologického pacienta v léčbě a po ukončení protinádorové terapie a signalizace návratu choroby. Určité solubilní sérové markery mohou být dále klinicky informativní ve screeningu onemocnění (např. PSA u karcinomu prostaty, kalcitonin a AFP u selektované

části populace), v diferenciální diagnostice u symptomatického pacienta (např. AFP u hepatocelulárního karcinomu), či jako prognostické ukazatele choroby (např. AFP a hCG u nádorů varlat). Vzhledem k tomu, že nádorové markery jsou s výjimkou PSA v časném stadiu maligních chorob málo senzitivní, nejsou indikovány ke screeningovým vyšetřením běžné populace.

Při interpretaci výsledků stanovení solubilních nádorových markerů je třeba mít na paměti jejich senzitivitu, ale především specificitu k danému onemocnění v kontextu celkového patofyziologického stavu pacienta, jeho medikace, kvality vyšetřovaného vzorku, příp. jiných vlivů. Laboratoř, která provádí vyšetření daného nádorového markeru, by měla znát a reagovat na analytické interference, které způsobují zvýšení hladiny nádorových markerů. Podstatným interferentem je hemolýza vyšetřovaného vzorku způsobená komplikovaným či nesprávným odběrem krve či chybným transportem do laboratoře, která způsobuje výrazné zvýšení NSE (neuron specifické enolázy) a v širším pojetí definice tumor marker také LDH (laktátdehydrogenázy) (2). V případě NSE

již hemolýza 300 mg/l volného hemoglobinu, což je hraniční hodnota pouhým okem těžko rozpoznatelná, způsobí elevaci NSE do míry, že naměřené hodnoty budou vždy nad tzv. hladinu cut-off, a velmi mírná hemolýza vyjádřená hodnotami do 300 mg/l volného hemoglobinu způsobí určitý přídavek koncentrace NSE ve vyšetřovaném vzorku. V případě stanovení NSE by tedy měla laboratoř vždy reportovat současně míru hemolýzy, optimálně kvantitativně měřenou. Méně frekventovaným, ale významným interferentem je kontaminace vzorku slinami či potem pro stanovení SCC (antigen skvamózních buněk). Při neočekávaně nízkých či vysokých hladinách imunochemicky stanovených nádorových markerů je třeba mít na paměti možnou interferenci testu s protilátkami v krvi pacienta, zde se může jednat o autoprotilátky (např. revmatoidní faktor) či HAMA, tedy anti-myší protilátky, jejichž relevance v onkologii při rozmachu protinádorové terapie založené na monoklonálních protilátkách narůstá.

Nádorové markery jsou ze své podstaty do určité míry nespecifické v tom smyslu, že jejich hladina v krvi se zvyšuje z nemaligních

Tab. 1. Nemaligní příčiny zvyšující hladiny nádorových markerů

Nádorový marker	Nemaligní onemocnění	Jiná příčina
AFP	jaterní cirhóza, akutní i chronická hepatitida, zánětlivé procesy plic, ledvin, GIT, autoimunitní onemocnění	těhotenství
B2M	porucha funkce ledvin, jaterní onemocnění, chronické záněty, poruchy imunity, virové infekce	
Beta-CTX	osteoporóza	anabolická terapie
CA 125	výpotky, ovariální cysty, záněty adnex, endometrióza, myom, choroby jater, pankreatu, žlučníku, plicní infekce, CHOPN, nefrotický syndrom	I. trimestr těhotenství, ovulace, menstruace
CA 15-3	deficience vitamínu B12, jaterní cirhóza, akutní hepatitida, postižení ledvinových glomerulů, benigní nádor prsu, plicní infekce, léčba G-CSF, ovariální cysta, autoimunitní onemocnění	
CA 19-9	cirhóza jater, cholelitiáza, chronická hepatitida, akutní a chronická pankreatitida, choroby žlučových cest, diabetes, endometrióza, ovariální cysta, renální selhání	těhotenství
CA 72-4	benigní nádory prsu, choroby GIT, akutní procesy, CHOPN	terapie nesteroidními antiflogistiky, kortikoidy nebo omeprazolem
CEA	zánětlivé choroby jater, renální selhání, jaterní cirhóza, pankreatitida, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc	kouření, těhotenství
CYFRA 21-1	jaterní cirhóza, renální selhání, systémové kožní onemocnění (psoriáza, pemphigus), jaterní onemocnění, myom, ovariální cysta, zánětlivé onemocnění, výpotky	
Feritin	zánětlivé onemocnění, poruchy metabolismu železa, akutní hepatitis, Gaucherova choroba	
hCG	mola hydatidóza, renální selhání, autoimunitní onemocnění	těhotenství
HE4	porucha funkce ledvin, výpotky, jaterní onemocnění	
Her-2	jaterní onemocnění, renální selhání	
Chromogranin A	chronická atrofická gastritida, gastritida při infekci <i>H. pylori</i> , poruchy funkce ledvin, benigní hyperplazie prostaty, zánětlivé onemocnění střev, jaterní onemocnění, akutní a chronická srdeční dysfunkce, hypertenzní krize, pneumonie, sepse, akutní procesy	terapie inhibitory protonové pumpy, antagonisty H2-histaminových receptorů, kortikoidy
ICTP	revmatoidní artritida, porucha funkce ledvin	imobilizace vyšetřovaného
Kalcitonin	porucha funkce ledvin, hyperkalcemie, sepse, Zollinger-Ellisonův syndrom, perniciózní anémie	konec těhotenství
NSE	plicní a jaterní onemocnění, hemolytická anémie, postižení mozku, ledvinové selhání, neuropatie	hemolýza ve vzorku, terapie inhibitory protonové pumpy
P1NP	osteoporóza	anabolická terapie
Pro-GRP	renální selhání, jaterní onemocnění, chronická onemocnění	
PSA	benigní hyperplasie, záněty prostaty, renální selhání	mechanické dráždění prostaty
S-100 beta	renální selhání, poškození mozku, zlomeniny, jaterní onemocnění, autoimunitní onemocnění	
SCCA	porucha funkce ledvin, kožní onemocnění, poruchy jater, záněty plic	
TK	virové a bakteriální infekce, proliferační procesy, B12-deficience, autoimunitní stavy	
TPA/S	infekční procesy, jaterní cirhóza, pankreatitida, výpotek, ateroskleróza, akutní procesy	
Tyreoglobulin	subakutní tyreoiditida	těhotenství (poslední trimestr)
5-HIAA		dietetické faktory: káva, alkohol, ananas, ořechy, banány

příčin (Tab. 1). Nemaligní příčiny zvýšení solubilních nádorových markerů souvisí obecně **a)** s patologií v oblasti tkání či buněk, které daný nádorový marker produkují (např. CYFRA či SCC u některých kožních onemocnění, CA125 z nemaligních gynekologických příčin, řada nádorových markerů při stimulaci imunitního systému či zánětu), **b)** s nedostatečností v oblasti metabolismu a/nebo vylučování nádorových markerů v důsledku snížené funkce jater a/nebo ledvin (např. HE4 u snížené funkce ledvin (3)), **c)** s exogenním ovlivněním tkání či buněk, které daný nádorový marker produkují (např. CEA u kuřáků, či CA72-4 a chromogranin A při terapii kortikoidy či inhibitory protonové pumpy, **d)** s těhotenstvím díky přítomnosti embryonální tkáně (např. CEA, hCG) a díky své parafyziologické podstatě (např. CA125, tyreoglobulin).

Obecně je třeba si při interpretaci výsledků hladin solubilních nádorových markerů položit otázku: Je původ zvýšené hladiny nádorového markeru ve sledované malignitě? V tomto ohledu je třeba vzít v úvahu **a)** koncentraci – hladinu nádorového markeru, **b)** vyloučit známé zdroje falešné positivity (viz výše), **c)** dynamiku koncentrace nádorového markeru. Obecně není vhodné interpretovat výsledky nádorových markerů zjednodušeně jako „negativní“ pro případy s koncentrací pod tzv. rozhodovací hladinou (tj. cut-off) a „pozitivní“ pro případy s koncentrací nad cut-off. Zohlednění absolutní hladiny nádorového markeru navíc pomáhá v řadě případů právě pro odlišení nespecifické elevace tumor markeru (např. CEA má hladinu cut-off obvykle kolem 3,5-5 µg/l; přičemž u kuřáků mohou být hladiny i kolem 8 µg/l bez přítomnosti maligního onemocnění; při hladině CEA 15 µg/l je nepřítomnost karcinomu velmi málo

pravděpodobná). V případě diagnostických rozpačků pak lze využít sledování dynamiky hladiny nádorového markeru, tj. opakované měření s odstupem několika týdnů, kdy v případě nespecifické elevace k nárůstu hladin obvykle nedochází, kdežto v přítomnosti maligního procesu pozorujeme zpravidla také nárůst koncentrace nádorového markeru. Při sledování dynamiky nádorového markeru je třeba mít na paměti, že se naměřené hodnoty řady nádorových markerů odvíjí od konkrétního výrobce diagnostického systému a výsledky z různých laboratoří pak nelze kvantitativně sledovat jako kontinuum. Laboratoř by se pak z tohoto důvodu měla snažit o dlouhodobé zachování analytických podmínek pro vyšetřování nádorových markerů, a pokud již ke změně diagnostického systému přistupuje, tak mít k dispozici data o návaznosti a analytických podmínkách původní a nové technologie na vzorcích vlastních pacientů.

Závěr

Specifická solubilních nádorových markerů k dané malignitě má své limity, které jsou dány především elevací nádorových markerů při přidružených patofyziologických stavech vyšetřovaného a jeho medikací a v některých

případech také díky preanalytickým podmínkám a analytickým interferencím. Lékař by měl pracovat s výsledkem hladiny nádorového markeru, který mu poskytne laboratoř, která má robustně ošetřeny preanalytické a analytické vlivy. Při interpretaci výsledků je pak nutné mít

na paměti zdroje falešné positivity a nádorový marker posuzovat s ohledem na míru zvýšené koncentrace a jeho dynamiku v průběhu sledování pacienta.

Podpořeno projekty MŠMT LO1413 a LM2015089.

LITERATURA

1. Valík D, Nekulová M, Zdražilová Dubská L, et al. Doporučení České společnosti klinické biochemie (ČSKB ČLS JEP) České onkologické společnosti (ČOS ČLS JEP) České společnosti nukleární medicíny (ČSNM ČLS JEP) - sekce imunoanalytických metod k využití nádorových markerů v klinické praxi.

Klin. Biochem. Metab. 2014; 22: 18.

2. Greplova K, Selingerova I, Valík D, et al. [Lactate Dehydrogenase - Old Tumour Marker in the Light of Current Knowledge and Preanalytic Conditions]. Klin Onkol 2017; 30: 156-8.

3. Chovanec J, Selingerova I, Greplova K, et al. Adjustment of serum HE4 to reduced glomerular filtration and its use in biomarker-based prediction of deep myometrial invasion in endometrial cancer. Oncotarget 2017; 8: 108213-22.