



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Nádorové markery v gastrointestinální onkologii MUDr. Petr Kocna CSc.

36. Aktuální gastroenterologie - ÚVN Praha - 13.dubna 2023

NÁDOROVÉ MARKERY - RUTINNÍ SEROLOGIE

Jícen
SCCA, CA 19-9
CYFRA 21-1, TPA/S

Játra - HCC
AFP, CA 125

Žlučové cesty
CA 19-9, CEA

Kolo-rektum
CEA, CA 19-9,
CA 50, CA 242

Bladder
EGFR, UGP, CA 19-9

Prostate
PSA

Testes
AFP, HCG

Lung
CEA, Cathepsin D
EGFR, CerB-2

Breast
CEA, CA 15-3

Žaludek
CA 72-4, CEA

Pankreas
CA 19-9, CEA
CA 242, CA 15-3

Ovaries
CA 125, HCG, AFP

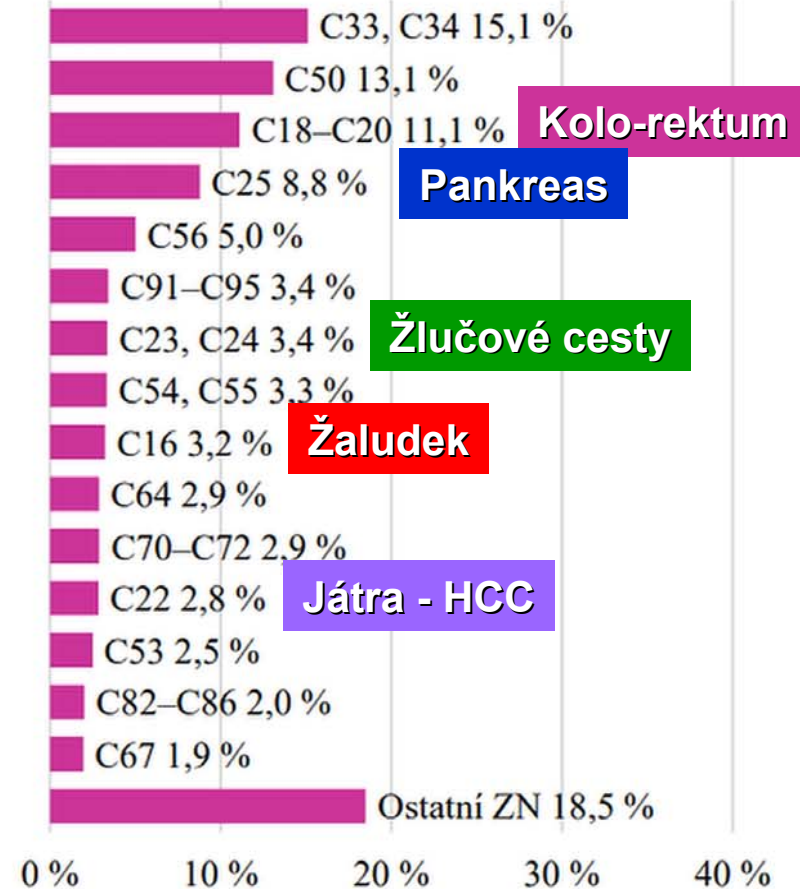
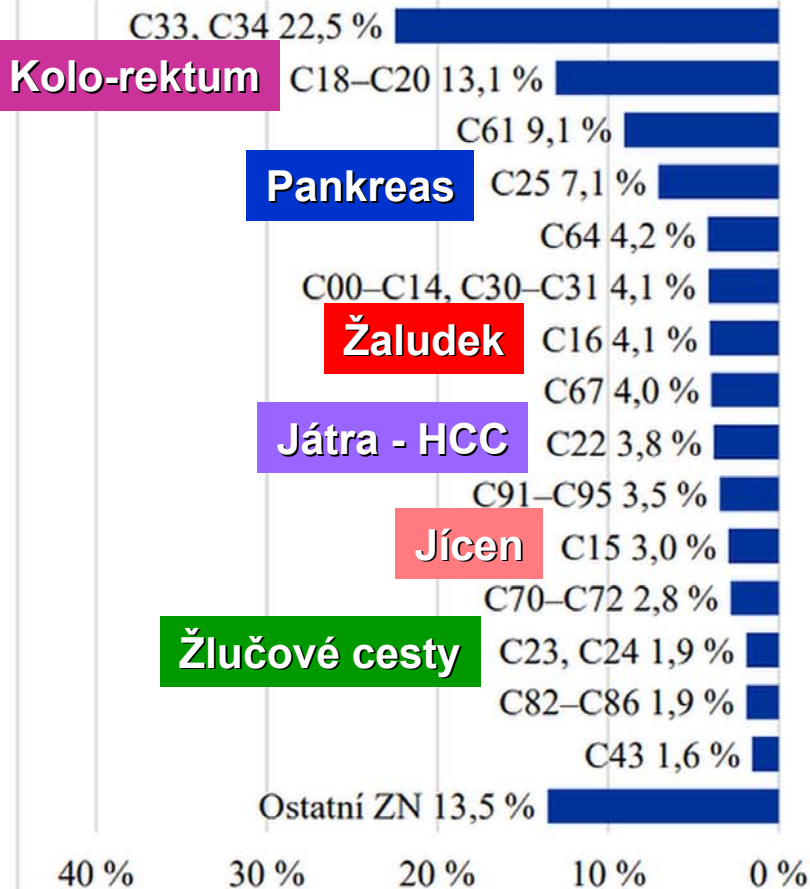
Cervix
CEA

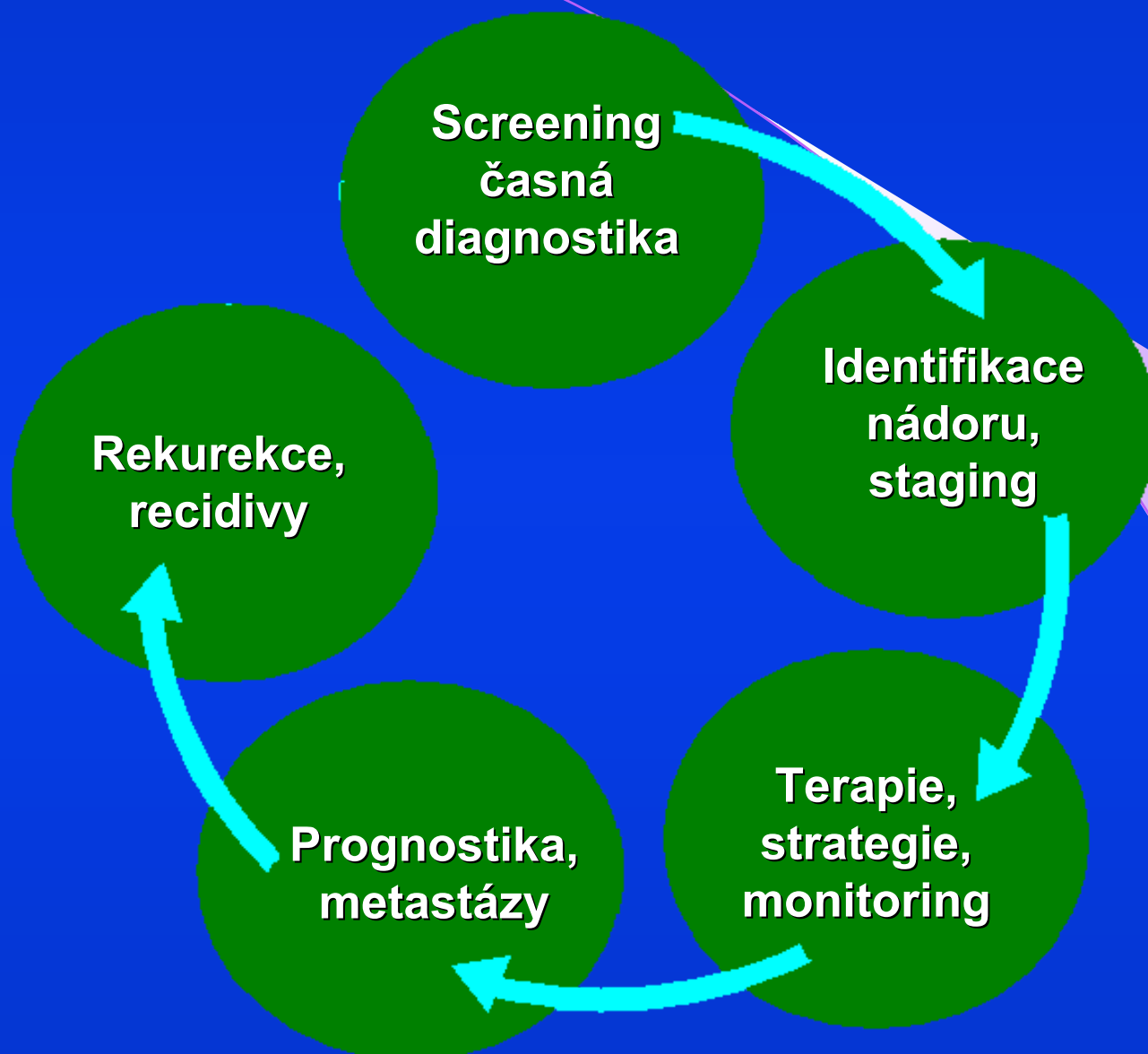
Bone marrow
Set α -2-microglobulin

ÚMRTÍ NA NOVOTVARY V ROCE 2018 - ÚZIS

Muži (N = 15 134)

Ženy (N = 12 387)







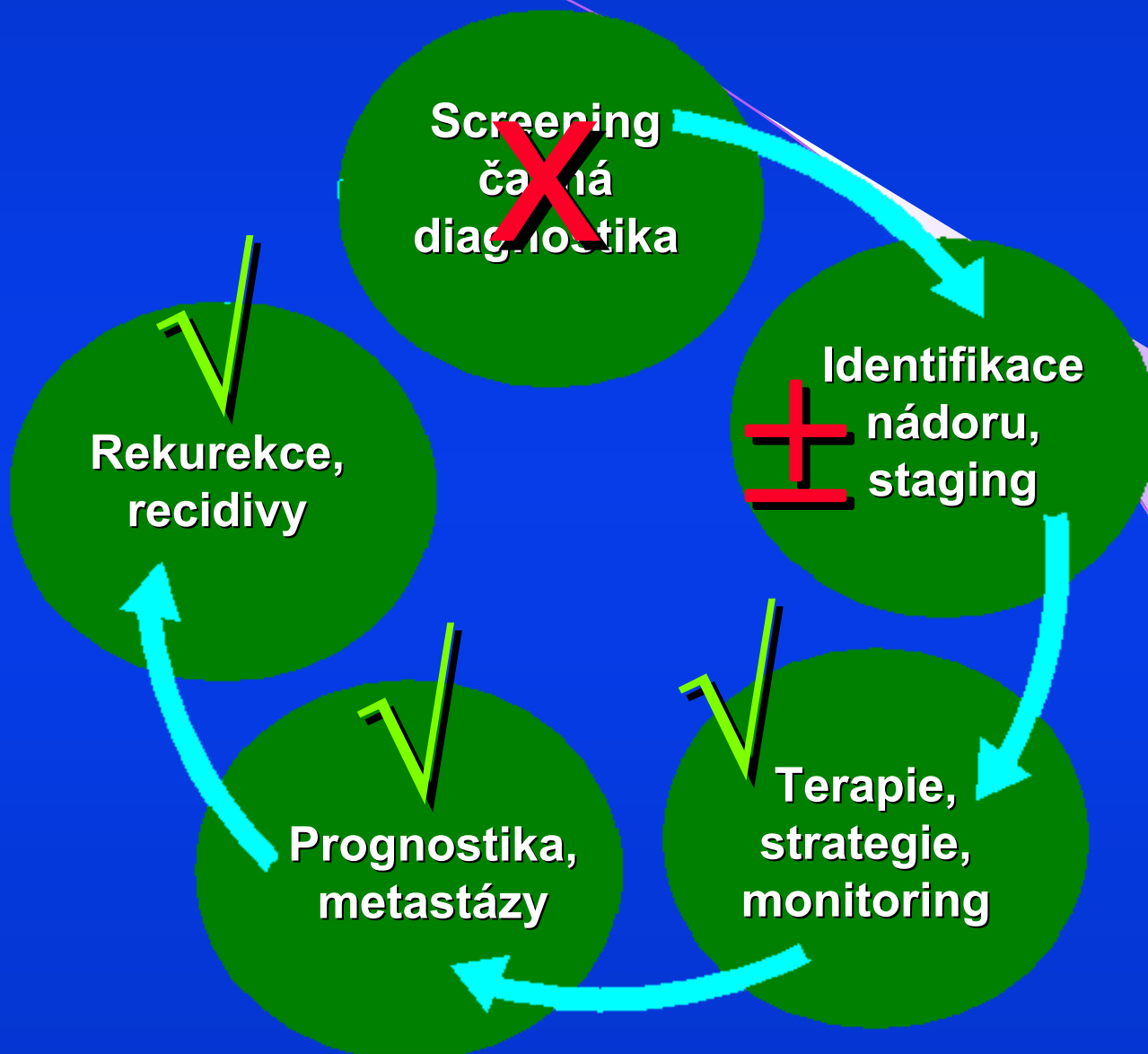
Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi

Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi
bylo vydáno v roce 2014 ve spolupráci
České společnosti klinické biochemie (ČSKB ČLS JEP)
České onkologické společnosti (ČOS ČLS JEP)
České společnosti nukleární medicíny (ČSNM ČLS JEP)
- sekce imunoanalytických metod
a aktualizováno v roce 2021

*Valík D, Nekulová M, Zdražilová Dubská L, Springer D, Malbohan I, Zima T,
Topolčan O, Fuchsová R, Svobodová Š.3*

*Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k využití nádorových
markerů v klinické praxi. Klin. Biochem. Metab.2014; 22(43): 22-39*

*Springer D, Valík D, Kučera R, Zdražilová Dubská L, Karlíková M, Topolčan O, Zima T.
Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k využití nádorových
markerů v klinické praxi. Klin. Biochem. Metab.2021; 29(50): 41-55*





Solubilní nádorové markery vhodné pro monitorování průběhu choroby a účinnosti terapie

Nádor - lokalizace	Markery základní	Markery doplňkové
Žaludek	CA 72-4, CEA	
Střevo	CEA, CA 19-9, CYFRA 21-1	TPA/S
Rectum	CEA, CYFRA 21-1	TPA/S
Jícen -horní třetina	SCCA	CYFRA 21-1
Jícen - dolní třetina	CA 72-4, CEA	
Pankreas	CA 19-9, CEA	
Játra	AFP, PIVKA-II, CEA	TPA/S
Játra - cholangiocelulární	CA 19-9	TPA/S

Springer D, Valík D, Kučera R, Zdražilová Dubská L, Karlíková M, Topolčan O, Zima T. Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k využití nádorových markerů v klinické praxi. Klin. Biochem. Metab.2021; 29(50): 41-55



Zvýšené hladiny nádorových markerů u nemaligních onemocnění

Marker	Nemaligní onemocnění
AFP	Jaterní cirhóza, akutní i chronická hepatitida, zánětlivé procesy plic, ledvin, GIT
CA 19-9	Cirhóza jater, cholelitiáza, chronická hepatitida, akutní a chronická pankreatitida, choroby žlučových cest, diabetes
CA 72-4	Benigní mammární nádory, choroby GIT
CEA	Zánětlivé choroby jater, ledvin, jaterní cirhóza, pankreatitida
CYFRA 21-1	Urologický trakt, myomy, ovariální cysty
SCCA	Záněty plic, poruchy ledvin, jater
TPA/S	Infekční procesy obecně, epiteliální rozpadové procesy obecně, jaterní cirhóza, pankreatitida

Springer D, Valík D, Kučera R, Zdražilová Dubská L, Karlíková M, Topolčan O, Zima T. Doporučení České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k využití nádorových markerů v klinické praxi. Klin. Biochem. Metab.2021; 29(50): 41-55



Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi

ACG - American College of Gastroenterology - clinical guideline

ASCO - American Society of Clinical Oncology - clinical practice guideline

ESMO - European Society for Medical Oncology - Guidelines Working Group

NCCN - National Comprehensive Cancer Network - Clinical Guidelines

NICE - National Collaborating Centre for Cancer

Nádor - lokalizace

Nádorové markery

ESOPHAGEAL CANCER

BILIARY CANCER

COLORECTAL CANCER

GASTRIC CANCER

HEPATOCELLULAR CARCINOMA

PANCREATIC CANCER

CEA, CA 19-9

CEA, CA 19-9

CEA, CA 19-9

AFP, AFP-L3, DCP

CA 19-9, CA 72-4, CEA

Gion M, Trevisiol C, Rutjes AW, Rainato G, Fabricio AS. Circulating tumor markers: a guide to their appropriate clinical use. Int J Biol Markers. 2016; 31(4): e332-e367



Bianta

File Options Help

Patients (1)

Last name	First Name	ID
Pecen	Ladislav	63

Diagnosis

C33-C34 (162) ca brochogenes » P = 19.8%
CY 21-1, SCCA - epiderm.; NSE - small cell; CA 72-4, CEA - ade
CA 125: 26,

C17-C21 (152-154) ca colorecti » P = 18.5%
CEA, CA 19.9, TDS, NSE, (CA 72-4, CA 125)

3664 kB 13.9.1996 23:37:56

Expertní statistické moduly BIANTA a CRACTES pro vyhodnocování tumorových markerů v séru. BIANTA sloužil k vyhledávání lokalizace tumoru, CRACTES fungoval jako Decision Support System při terapii nádorů

Pecen L, Topolčan O, Nekulová M, et al.: Evaluation of the CRACTES and BIANTA programs for the result interpretation of tumor marker assessment. J.Tumor Marker Oncol., 2000; 15/1: 57-58



58 biomarkerů v různých kombinacích bylo testováno k rozlišení nemetastazujícího karcinomu pankreatu (n=28) proti diabetes mellitus (n=60), chronické pankreatitidě (n=47) a zdravým kontrolám (n=51) ve srovnání s markerem CA19-9

Efektivita panelu nádorových markerů k odlišení karcinomu pankreatu v porovnání s izolovaným markerem CA19-9

Panel nádorových markerů	proti skupině	AUC
CA19-9, AAT, IGFBP2, albumin, ALP, Reg3A, HSP27	DM	0.92 vs. 0.82
S100A11, CA72-4, AAT, CA19-9, CB, MMP-7, S100P-s, Reg3A	ChP	0.90 vs. 0.75
MMP-7, Reg3A, sICAM1, OPG, CB, ferritin	zdravé kontroly	0.89 vs. 0.78
CA19-9, S100P-pl, AAT, albumin, adiponectin, IGF-1, MMP7, S100A11	ostatní skupiny	0.91 vs. 0.80

Hrabák P, Šoupal J, Kalousová M, et al.: Novel biochemical markers for non-invasive detection of pancreatic cancer. *Neoplasma*. 2022; 69(2):474-483



Definice nádorových markerů

Nádorový marker je cokoli přítomné nebo produkováné rakovinnými buňkami nebo jinými buňkami těla v reakci na rakovinu nebo určité benigní (nerakovinné) stavy, které poskytuje informace o rakovině, například jak je agresivní, na jaký druh léčby může reagovat. na léčbu nebo zda na léčbu reaguje.

Nádorovým markerem rozumíme substanci přítomnou v nádoru nebo produkovanou nádorem nebo hostitelem jako odpověď na přítomnost tumoru. Klin. Biochem. Metab. 2021; 29 (50)/1: 41 - 55

Podle klasické definice jsou nádorové markery laboratorně prokazatelné biochemické látky, přítomné v organismu v důsledku vzniku a vývoje maligního procesu.

<https://postudium.cz/mod/book/tool/print/index.php?id=5348>



Více než 300 perspektivních diagnostických biomarkerů pro karcinom pankreatu je zahrnuto v přehledu z roku 2021.

Biomarkerem jsou jak proteiny, tak miRNA, cirkulující nádorová DNA - tekutá biopsie, a také těkavé látky (VOC).

Biomarkery byly testovány v séru, moči, slinách, stolici, pankreatické šťávě a žluči. Přehledný článek má 456 citací.

Laboratorní medicína

Molekulární biologie

Onkogenetika

Genomika

Klinická biochemie

Preteomika

Transkriptomika

Imunologie

Metabolomika



WHO definovaná kritéria pro screening

Kritéria - podmínky

1. podmínky screeningu musí být jednoznačně definována
2. musí existovat akceptovatelná léčba konkrétního onemocnění
3. diagnostika a terapie onemocnění musí být dostupná
4. musí být rozpoznatelné časně stadium onemocnění
5. musí existovat dostupný test s nízkou falešnou negativitou a nízkou falešnou pozitivitou
6. test musí být přijatelný pro obyvatelstvo
7. test musí být finančně efektivní

Screening - Wilson & Jungen (WHO, 1968)



Validated tumor markers for screening

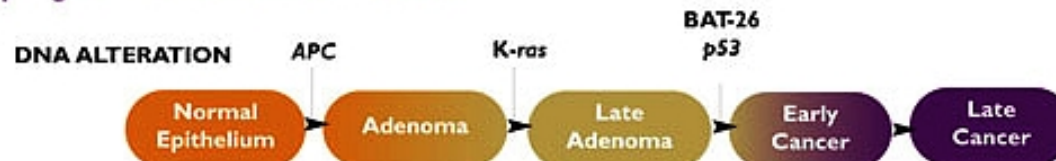
- Fecal Occult Blood Test (**colorectal cancer**)
- Prostate Specific Antigen (**prostate cancer**)
- Alpha Fetoprotein (**hepatocellular cancer**)

- Latentní časný stádium nádoru
- Vysoká prevalence
- Screening přináší více užitku než škody
- Vhodný a spolehlivý test
- Dostupná cena

- Presence of a suitable and reliable tumor marker test
- Presence of a latent early symptomatic stage
- Screening provides more benefit than harm
- High prevalence
- Affordable cost

DNA CHIPY PRO KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Colorectal cancer develops in well-defined stages and arises from molecular alterations in multiple genes within an individual cell.



PreGen-Plus is a single test comprised of 23 molecular markers of colorectal cancer. These include:

- 21 point mutations in APC, K-ras, and p53
- One microsatellite instability marker, BAT-26
- One Long DNA marker, DNA Integrity Assay (DIA®)

Copyright © EXACT Sciences Corporation. All Rights Reserved.

**PreGen-Plus - DETEKCE 23 MOLEKULÁRNÍCH MARKERŮ
KR-CA, 21 MUTACÍ APC, K-ras, p53, BAT-26**

**Cologuard® - DNA stool test (Exact Sciences)
approved by FDA, September 04, 2014
cena testu je 600 U\$, www.medscape.com**



3494 účastníků ve věku 50-84 let se screeningovou kolonoskopií v soukromých gastroenterologických praktikách v Německu, s provedením komerčně dostupného kvantitativního FIT - FOB Gold. Porovnání s MSDT studií, analýza DNA ve stolici metodou Cologuard.

Kolono – diagnóza	DNA - Cologuard		FIT – FOB Gold		
	počet	senzitivita	počet	senzitivita-1	senzitivita-2
KRCA – karcinom	65	92,3 %	29	96,7 %	96,7 %
Adenom pokročilý	757	42,4 %	170	33,7 %	47,4 %
Adenom low-risk	2893	17,2 %	134	10,0 %	19,5 %

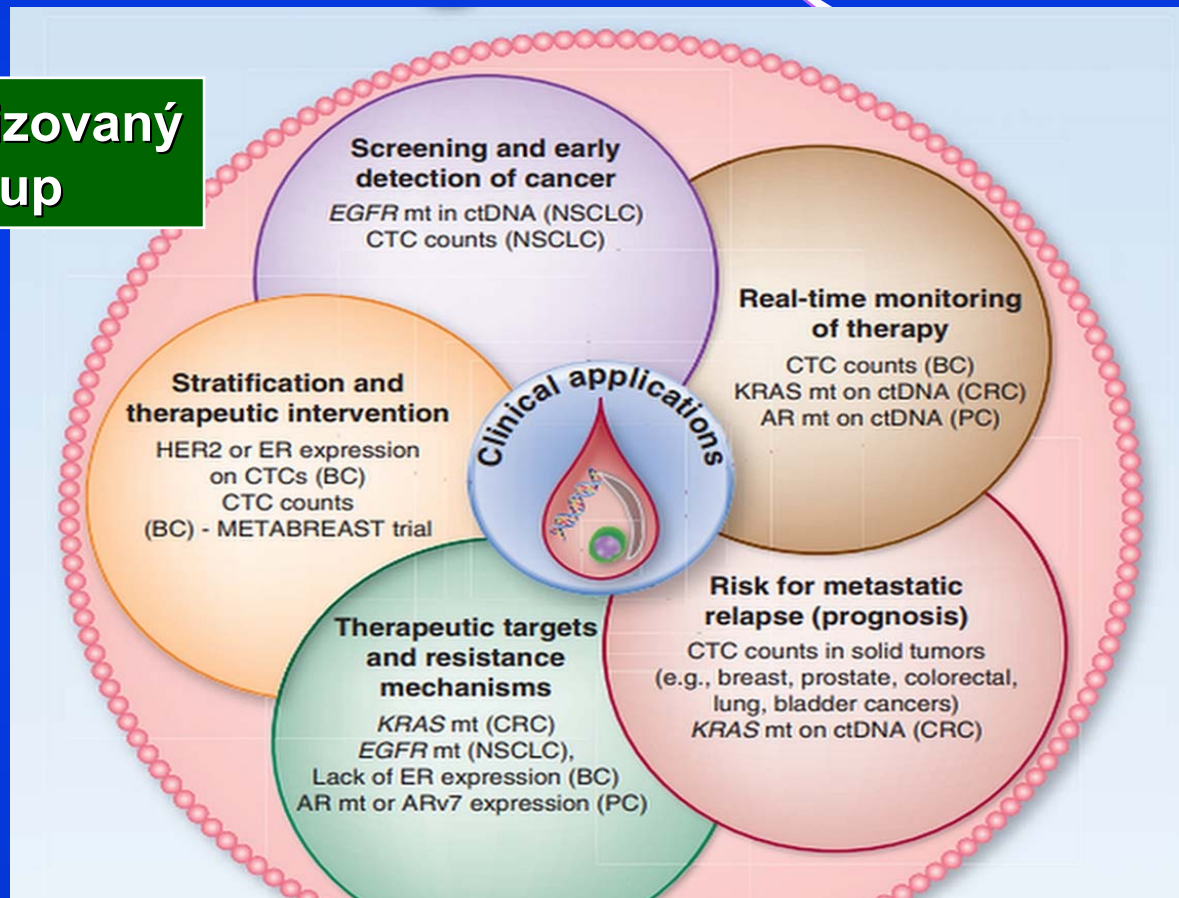
Senzitivita-1: 17 µg/g (100 ng/ml) dle výrobce, senzitivita-2: 8,4 µg/g nastavena na specificitu MSDT studie – 86.6%

***Brenner H. Chen H. - Clin Epidemiol. 2017 Jul 13;9:377-384.
Fecal occult blood versus DNA testing:
indirect comparison in a colorectal cancer screening population..***

LIQUID BIOPSY

Tekutá biopsie - detekce cirkulující nádorové DNA

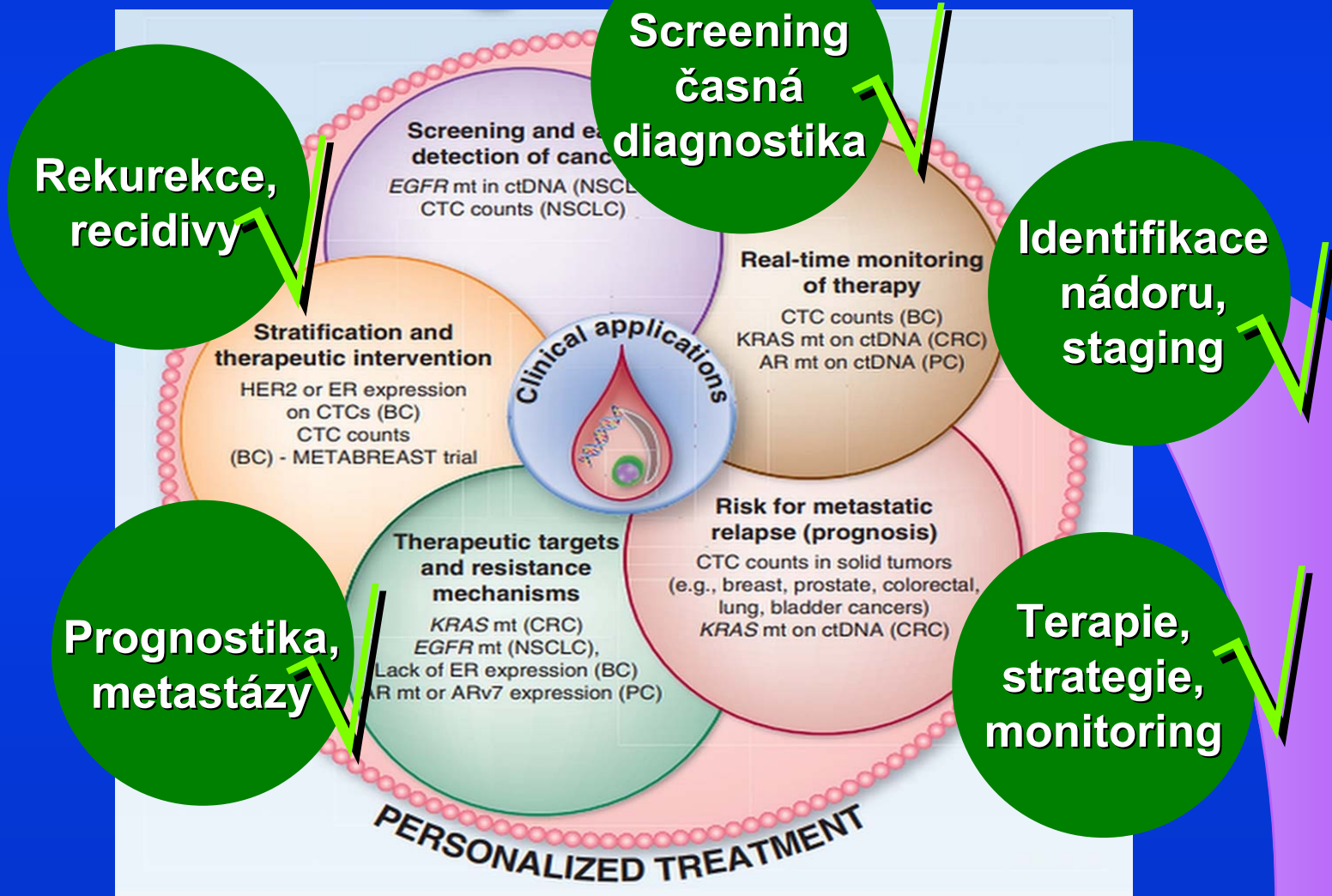
Personalizovaný
přístup



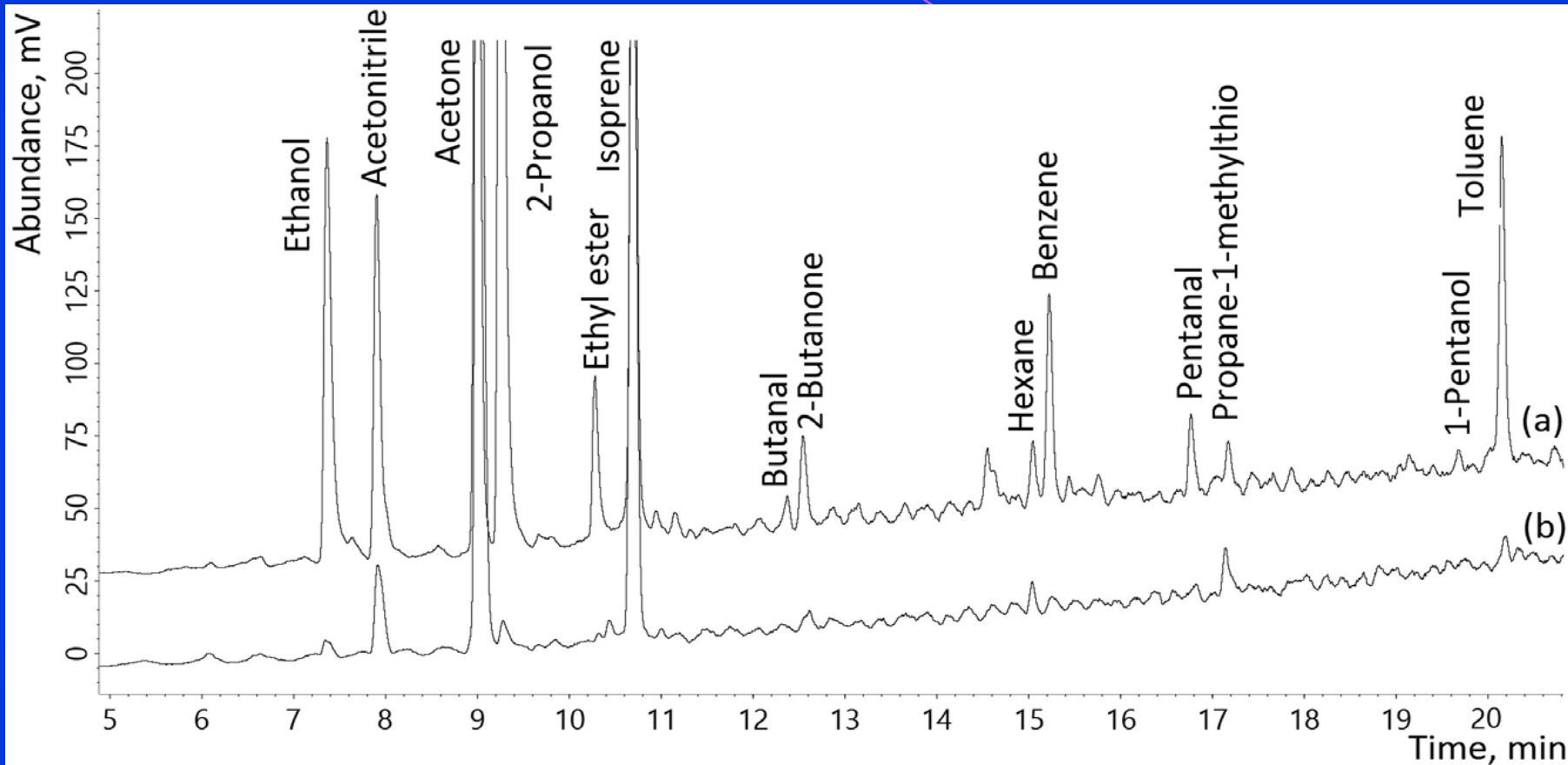
Alix-Panabieres C, Pantel K. Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. Cancer Discov. 2016; 6(5):479-91

LIQUID BIOPSY

Tekutá biopsie - detekce cirkulujícího nádorového DNA



VOC – TĚKAVÉ ORGANICKÉ LÁTKY V DECHU



Investigation of different approaches for exhaled breath and tumor tissue analyses to identify lung cancer biomarkers. Gashimova E, Temerdashev A, Porkhanov V. et al. Heliyon. 2020; 6(6): e04224.



ARTEFICIÁLNÍ INTELIGENCE PŘI ANALÝZE VOC

Studie 57 autorů ze 21 pracovišť (Izrael, Francie, USA)

Vzorky vydechaného vzduchu 1404 osob

Pro 17 onemocnění byl definován 'dechový otisk' VOC

karcinom plic, kolorektální karcinom, karcinom ovaria,

karcinom prostaty, karcinom ledvin, karcinom žaludku,

karcinom hlavy a krku, karcinom močového měchýře,

Crohnova choroba, ulcerózní kolitída, IBS,

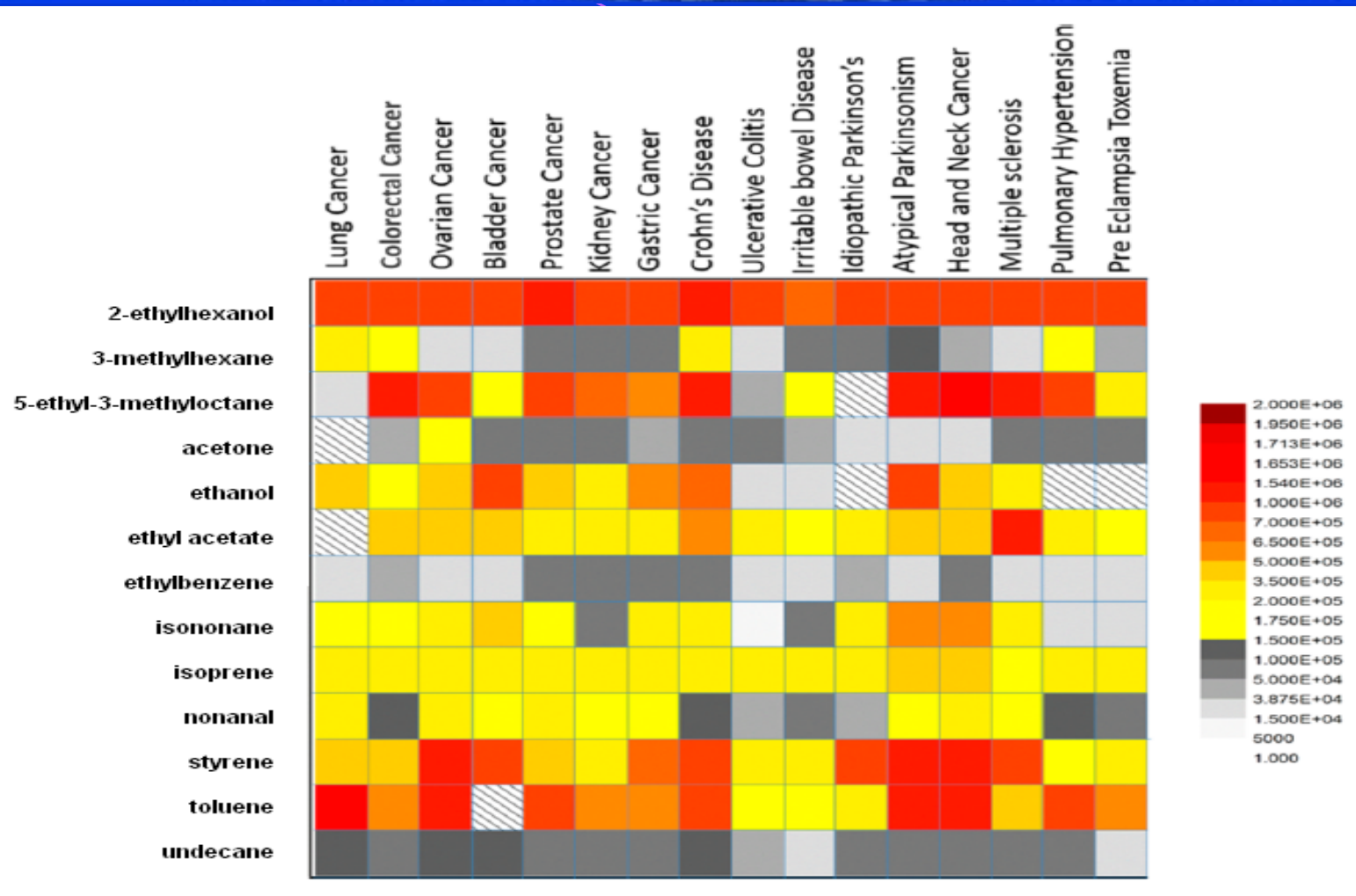
Parkinsonova choroba, mnohočetná skleróza,

plicní arteriální hypertenze, pre-eklampsie, chronické selhání ledvin

Spolehlivost umělé inteligence na diagnostiku 17 onemocnění je 86%

Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R. et al.

ACS Nano. 2017; 11(1): 112-125



Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R. et al. ACS Nano. 2017; 11(1): 112-125

TUMOROVÉ MARKERY – VČERA, DNES A ZÍTRA ???

Před 20 lety jsme měli expertní program v MS-DOSu, BIANTA a CRACTES analyzující 5 tumorových markerů

Dnes máme automatické analyzátoři schopné analyzovat 50 tumorových markerů a klasifikátory hodnocené umělou inteligencí

Co budeme mít za 20 let? Budeme analyzovat 5000 markerů, proteinů, miRNA, cirkulující DNA a VOC analytů, nebo bude již existovat StarTrekovský neinvazivní Trikodér?



TUMOROVÉ MARKERY – VČERA, DNES A ZÍTRA ???

Před 20 lety jsme měli expertní program v MS-DOSu, BIANITA a CRACTES analyzující 5 tumorových markerů

Dnes máme automatické analyzátory schopné analyzovat 50 tumorových markerů a klasifikátory hodnocené umělou inteligencí

Co budeme mít za 20 let? Budeme analyzovat 5000 markerů, proteinů, miRNA, cirkulující DNA a VOC analytů, nebo bude již existovat StarTrekovský neinvazivní Trikodér?



TUMOROVÉ MARKERY – VČERA, DNES A ZÍTRA ???

Před 20 lety jsme měli expertní program v MS-DOSu, BIANITA a CRACTES analyzující 5 tumorových markerů

Dnes máme automatické analyzátoři schopné analyzovat 50 tumorových markerů a klasifikátory hodnocené umělou inteligencí

Co budeme mít za 20 let? Budeme analyzovat 5000 markerů, proteinů, miRNA, cirkulující DNA a VOC analytů, nebo bude již existovat StarTrekovský neinvazivní Trikodér?





1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST