

Karcinom prsu, karcinom  
prostaty.

Požadavky klinické onkologie  
na laboratorní vyšetřování

M. Nekulová, Valík D.

MOÚ, Brno

Kapustová Miloslava FNOL,  
Olomouc

# MĚNÍ SE INCIDENCE MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ I JEJICH % VÝSKYT

- *u žen* : mamma (29%), tlusté střevo/konečník(15%), plíce (9%), žaludek 6%, gynekol.lok (6, 5, 5%)
- *u mužů* : plíce (20%), prostata (18%), tlusté střevo/konečník (14%), žaludek (9%), moč.měch.(7%), ORL tu (4%)

# Jak ke zlepšení stavu může přispět laboratorní medicína?

- V rámci správné laboratorní praxe laboratoř sloužící pro potřeby onkologických nemocných musí splňovat všechny požadované parametry jako všechny laboratoře ostatní.
- Dostáváme požadavky na značně rozličná vyšetření – od běžných rutinních hematologických i biochemických, vyšetření nádorových markerů přes in vitro testy na senzitivitu cytostatik, prognostické a prediktivní faktory i parametry sloužící k hodnocení nežádoucích účinků terapie.

## Dochází ke změně empirického přístupu v terapii na „integrovaný“

---

- **Integrovaný přístup** k volbě léčby  
= volba léčby za současného posouzení :
  1. Klinických faktorů
  2. Histologického typu nádoru
  3. Molekulárních faktorů

# Vlastnosti ideálního biomarkeru

---

- **vysoká sensitivita a specificita**
- **minimální invazivita a reprodukovatelnost získávání vzorků**
  - v budoucnu umožní snadný odběr novější technologie, např.
    - » analýza cirkulujících nádorových buněk,
    - » proteomické přístupy,
    - » autoprotilátky apod.
- Biomarkery by měly být řádně validovány, včetně prospektivních studií

# Vznik nádoru, teorie kmenových bb.

- **Nový podklad vzniku nádorového onemocnění nabízí hypotéza o nádorových kmenových buňkách a nabízí teorii terapie zničením nejprve proliferujících bb, pak navození diferenciaci a jejich zničení .** Pokusy o podnícení diferenciaci byly úspěšně prováděny s all-trans-retinovou kyselinou a jejími deriváty u akutní promyelocytové leukemie ( Schugar RC, 2007).
- **Multikinázový inhibitor ( např. sorafenib = Nexavar), který se váže na receptor serin-threonin i tyrosin-proteinkináz a snižuje tak nádorový růst a angiogenezi u neresekovatelného hepatocelulárního ca, a působí ovlivněním multikinázového inhibitoru.**

# Zvýšení imunogenicity nádorových buněk

## a navození protinádorové odpovědi pomocí

- dendritických buněk (účinek anthracyklinů a gama- radiace) je provázeno translokací CRT (calreticulinu) z nitra buňky na povrch membrány
- T-, NK- nebo NTK- buňkami, které mohou sloužit jako cíl imunofarmakoterapie pasivní i aktivní
- posílením funkce cytokinů produkovaných Th1, např. gama-interferon
- ovlivněním ubkvitin-proteázového systému (extralysosomální degradace proteinů)
- ovlivněním mikro-RNA genů, které regulují genovou expresi

# Stále mnoho nevíme

- **Stále není uzavřeno, který typ buněk je za vznik nádoru odpovědný – tkáňové kmenové bb, progenitorové nebo somatické, které podlehly genetickým a epigenetickým alteracím?**
- **Neví se, zda tumor-inicující bb jsou stejné jako tumor-propagující**
- **Důležitým faktorem je i mikroprostředí a stav organismu včetně jeho systému imunologického**



# Oblasti zájmu onkologické laboratoře

- Perspektivní metody pro diagnostiku
- Prognostické a prediktivní parametry
- Klasické nádorové markery pro návrat choroby i pro hodnocení efektu terapie
- Lead time TM a nové zobrazovací metody
- Sledování projevů toxicity terapie, lysis fenomen
- Možnosti prevence, epigenetika

# EPIGENETIKA

- **Začátek zhoubného bujení, do této doby spojovaný s procesy mutace genů, budeme muset posunout ještě před změny genomu. Budeme se muset zaměřit na tzv. změny epigenetické.**
- **Buňky jimi postižené vypadají morfologicky zcela normálně, ale jejich DNA je již pozměněná, i když k detekci těchto změn budou nutné zatím zcela neužívané postupy.**
- **Epigenetické změny mění fungování genů. Víme, že dokážou některé geny kompletně zapnout nebo vypnout nebo že jejich činnost jen oslabují, např. zapínání onkogenů.**
- **Co je potěšující, je skutečnost, že epigenetické děje mohou být ještě vratné. V tomto směru můžeme ovlivnit způsobem života i naší výživou procesy také v rámci prevence kancerogeneze. Vyžaduje to od nás všech větší informovanost a zájem o tuto problematiku.**

# Příklady u onkologických procesů

- **Methylované sekvence jsou inaktivní**
- **Nejznámějším příkladem epigenetických změn je methylace DNA na cytosinu.**
- **Geny mají silně potlačenou expresi**
- **Např. gen Wink2 ( supresor u mozkových tumorů), gen pro estrogenový receptor**
- **Vidaza (azacytidin) se testuje jako preleukemikum v terapii myelodysplastických syndromů ( blokuje methylaci DNA), další léky na epigenetické úrovni**
- **Epigenetika, neboli nedědičné změny v expresi genů, které nejsou zapříčiněny změnou sekvence DNA, se mají šanci stát mocným nástrojem zcela nových způsobů léčby celé řady nemocí, včetně těch nejzákeřnějších.**

-

# Interakce genomu s vnějším prostředím

- probíhá prostřednictvím epigenetických změn
- příklad – u jednovaječných dvojčat ve věku 50 let je 3x více genů odlišných než ve věku 3 let
- Záleží nejen na genomu, ale i na životosprávě a životním stylu.

# Variabilita genomu

se projevuje jednotlivými písmeny genetického kódu (single nucleotide polymorphism-**SNP**)

Hledá se souvislost mezi SNP a chorobami ( i nádory).

Testují se **haplotypy = kombinace SNP**

Také **velkoplošné změny** postihující dlouhé sekvence DNA se mohou podílet na některých chorobách (obezita, kardiovaskulární choroby), někdy ale nesou i výhody (vyšší počet kopií genu CCL3L1 nese pomalejší vývoj AIDS ,

dále 20% evropské populace má převrácenou sekvenci DNA a tyto ženy rodí více dětí).

Zatím známe asi 800 velkoplošných změn DNA, mnohé bez projevů choroby.

# Potřebujeme prediktivní markery

- jako je třeba DPD (dihydropyrimidine dehydrogenasa)
- Je prediktorem léčebné odpovědi terapie 5-FU u kolorektálního ca
- je prvním metabolickým krokem 5-FU
- degraduje 80% 5-FU a její vysoká aktivita v buňce působí předčasnou inaktivaci cytostatika.
- Naopak deficiencie v organismu může vést k toxicitě.
- Spolu s tymidylát syntázou a tymidin fosforylázou (též enzymů metabolismu 5-FU) umožňuje optimalizaci terapie.

# **Pro moderní léčení karcinomu prsu potřebujeme stanovovat HER2**

- **ČR je kritizována za skutečnost, že průnik moderní terapie k pacientovi v onkologii trvá příliš dlouho ( jen Polsko je na tom ještě hůře)**
- **Moderní terapie potřebuje moderní laboratorní zázemí**

# HER2/neu a telomeráza

- HER2/neu ( c-erbB-2) onkogen kóduje stejnojmenný protein transmembránový, který je z části homologní s receptorem růstového epidermálního faktoru, jehož intracelulární doména vykazuje tyrozin kinázovou aktivitu, přechází do séra a může být stanovena také imunochemicky. Gen je amplifikován u 20-40% ca prsu a ovaria a exprese onkoproteinu je výrazně zvýšena. Tyto nádory zvýšeně proliferují a jsou agresivnější. Telomeráza je ribonukleoproteinový enzym zaručující immortalitu buňky tím, že udržuje telomery v dostatečné délce - přidává sekvenci několika nukleotidů (u nádorových, kmenových a zárodečných buněk). Ostatní buňky ji nemají, stárnou zkracováním specifických zakončení eukaryotických chromozomů - telomer. Telomeráza je prognostickým markerem vývoje nádoru.



# Významné pokroky u ca prsu

- **Vyšetření IHC (imunohistochemie – detekce proteinu ) nebo ISH (nejčastěji FISH – fluorescenční in situ hybridizace – detekce kopií genu) HER2 patří do rutinního standardu. Pozitivity jsou pak ověřeny v 1 z 6 referenčních laboratořích.**
- **HER2 gen (lokalizovaný na 17.receptoru) bývá amplifikován asi u 15% ca prsu.**
- **Asi 1/3 HER+ patientek nereaguje na terapii herceptinem, zřejmě pro změnu struktury receptoru – jeho extracelulární doména je zkrácena. Tento defektní receptor je označován jako protein p95. U těchto by pak mohly účinkovat malomolekulární intracelulární inhibitory, např. lapatinib.**
- **Stanovení p95 zřejmě bude možné IHC, nutné je ověřit jeho validitu**

# Významné pokroky u ca prsu

- Zavádí se počítačové hodnocení MG místo dvojího čtení
- **Inhibitory PARP poly (ADP-ribose) polymerázy pro těžko léčitelné karcinomy prsu BRCA1/2 deficitní a trojnásobně negativních (estrogen, progesteron, HER2) – PARP je používán k opravě DNA lézí chemoterapií, cestou tumor-selektivní cytotoxicity při zachování zdravých buněk. Pokud v takové situaci léčebně vyvoláme inhibici PARP1, nádorové buňky nejsou schopny opravit poškození DNA alternativní cestou excize bazí, což vede k jejich buněčné smrti. V buňkách ostatních je však aspoň jedna funkční alela BRCA1 nebo BRCA2 zachována, homologní rekombinace je tedy intaktní, a proto léčba selektivně zasáhne pouze buňky nádorové, bez účinků na zdravou tkáň (Olaparib).**

## Byly studovány proteiny AGR2 a AGR3 v hormonální terapii ca prsu

**AGR (Anterior gradient homolog )** je v přímé souvislosti s expresí ER .

Jsou to lidské homology proteinu XAG-2, nacházejícího se ve vysokých hladinách v pohlavních žlázách u *Xenopus laevis* (Drapatka vodní).

Jedná se o významný proliferační faktor se schopností indukovat tvorbu metastáz. Je možné předpokládat jejich zapojení do procesů spojených s některými NUL tamoxifenu , kdy může docházet k tvorbě karcinomu endometria, případně i vzniku rezistence vedoucí k relapsu. (Působením tamoxifenu dochází v buňce k nárůstu hladin obou proteinů.) Jejich exprese úzce souvisí s méně diferencovanými, ER pozitivními karcinomy prsu. Otvírají se možnosti využití exprese AGR2 jako prediktivního ukazatele odpovědi na antihormonální terapii karcinomu prsu.

Vzhledem ke korelaci mezi expresí AGR2 a rezistencí k tamoxifenu lze předpokládat vznik rezistence spojené s relapsem. Na základě exprese proteinu AGR2 se nabízí možnost volby jiné terapie, která by neindukovala zvýšenou expresi tohoto proteinu.

# Test Prosigna

- slouží k molekulárně genetickému stanovení rizika recurrence a subtypu nádorů prsu.
- při volbě léčby, (vzhledem k průkaznému riziku recurrence během následujících 10 let).

# Potential to Help Guide the Treatment of Breast Cancer

Prosigna may help eliminate a 'one size fits all' approach to HR+ early stage breast cancer<sup>2</sup>



2012 Worldwide Total Breast Cancer Cases  $\approx$  1.6 Million Patients per Year<sup>3</sup>

- 1 The Prosigna Assay has been CE-marked and is available for use by healthcare professionals in Canada, the European Union, and other countries that recognize the CE Mark and in which Prosigna is registered.
- 2 Such studies need to be successfully completed.
- 3 GLOBOCAN 2012. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: IARC Cancer Base. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx), accessed on 06/14/2014.

# Prosigna Results are Based on Clinical and Genomic Information

Gene expression data are weighted with clinical variables to determine an integer score from 0 through 100 (Prosigna Score) indicative of the probability of distant recurrence

Prosigna/ROR Score is based on the similarity of the gene expression profile to PAM50 genomic profiles and:  
proliferation score



## **Kostní metastázy jsou častou komplikací u karcinomu prsu, prostaty, plic i jiných malignit.**

- **V patogenezi kostních metastáz se uplatní interakce různých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF, TGF), které vedou k aktivaci osteoklastů a k resorpci kosti.**
- **Cílem léčby je omezit nežádoucí důsledky kostních metastáz (bolest, hyperkalcémie, patologické fraktury, komprese míchy) a zlepšit kvalitu života nemocných.**
- **Zvláště vhodné v terapii jsou bisfosfonáty, protože tlumí nejen bolest, ale efektivně snižují hyperkalcémii svým tlumivým účinkem na aktivitu osteoklastů.**



# Monitorování kostních metastáz

## •osteolytických:

- je podmíněn působením PTHrP(related peptide) nádor. bb
- zvýšením osteoklasty aktivujícího faktoru OAF (RANKL),
- IL-6, IL-1, TNF  $\alpha$ , E2prostaglandin,
- macrophage inflammatory protein (MIP)  $\alpha$  a  $\beta$
- hepatocyte growth factor (HGF)

## •osteoplastických

- vliv endothelinu-1, růstové faktory, urokináza, PSA
- nutná osteolýza v okolí



# Pacienti a metody u C50

- V souboru 83 nemocných průměrného věku 63 let (rozsah 40-86 let) léčených pro pokročilý karcinom prsu v MOÚ Brno (celkem 186 vzorků krve) jsme vyšetřili P1NP a b-CTX metodou elektrochemiluminiscence (na imunoanalyzátoru Elecsys 2010, firma ROCHE) a srovnali s výsledky scintigrafického vyšetření kostí.
- U některých nemocných byl stanoven i ICTP (Orion).
- Byly hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifčnost, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, relativní riziko a ROC křivka). Bodové odhady parametrů validity byly doprovázeny výpočtem 95% konfidenčních intervalů. Ke statistickému hodnocení jednotlivých proměnných byl užit neparametrický Wilcoxonův test.

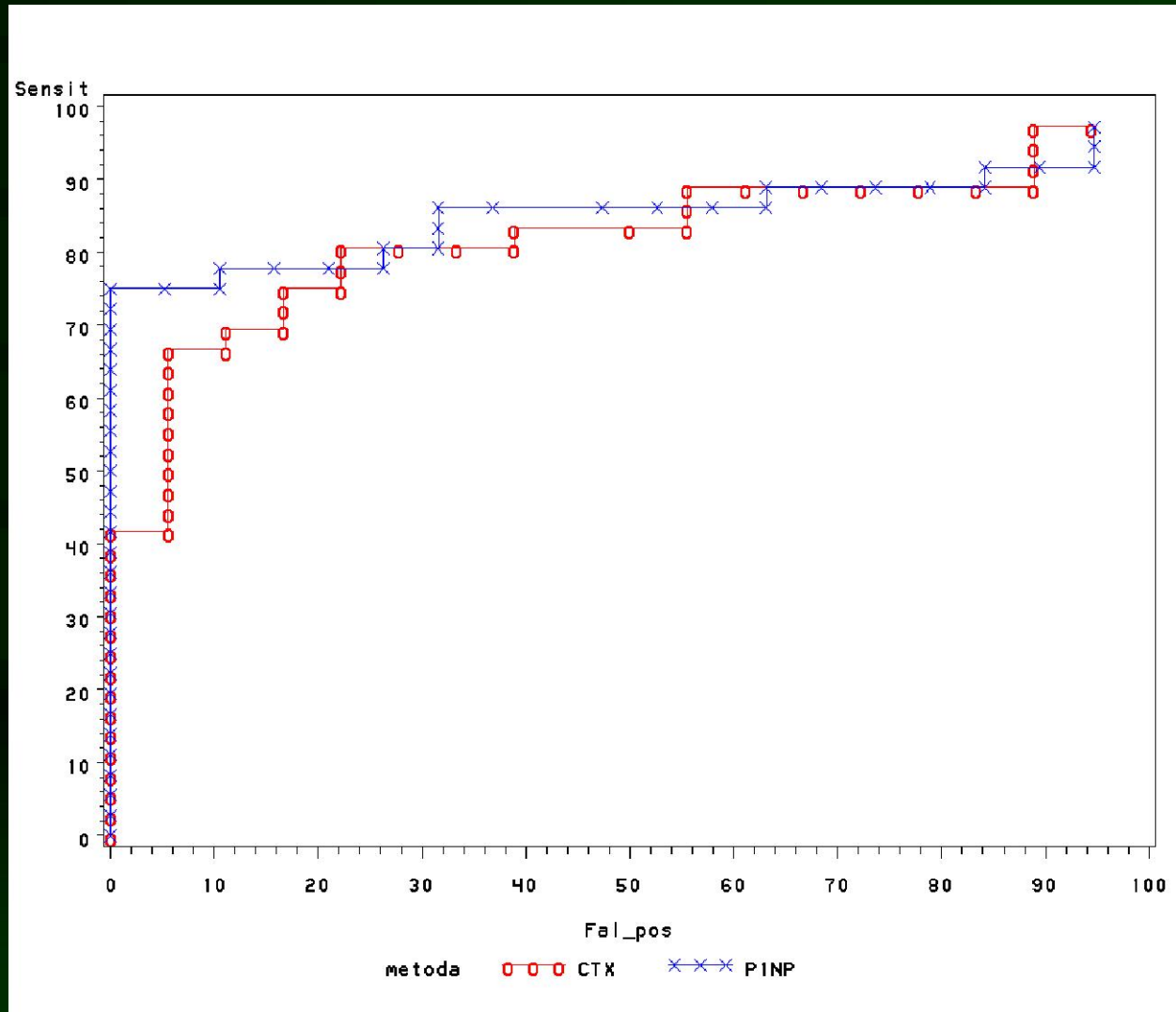
# P1NP

- Pro monitorování procesu **osteofornace** je v současnosti doporučován N-terminální propeptid kolagenu typu I (P1NP). Cílem naší práce bylo vyhodnotit sérovou hladinu P1NP v souboru nemocných karcinomem prostaty bez kostního rozsevu ve srovnání se souborem s kostními metastázami a korelovat s výsledky scintigrafie kostí, ev. dalších zobrazovacích metod.

# **$\beta$ -CTX**

- **$\beta$ -Cross Laps ( $\beta$ -CTX)** je jedním z markerů **kostní resorpce**. Srovnávacími studii bylo zjištěno, že  **$\beta$ -Cross Laps** vykazuje mnohem lepší klinickou citlivost než (deoxy)pyridinolinové spojky. Stanovení  **$\beta$ -CTX** se doporučuje v souvislosti s monitorováním účinnosti antiresorpční terapie (např. bifosfonáty, HRT) při osteoporóze nebo jiných kostních onemocněních. Těmito prostředky lze účinky terapie monitorovat už v průběhu několika týdnů.

# ROC křivka pro P1NP a b-CTX u karcinomu prostaty (senzitivita, fal\_pos: falešná pozitivita, tj. [1-specifičnost] v %).



# Hodnocení

**Stanovení P1NP vykazuje senzitivitu jen 46 % při 90 % specifičnosti**

- **Lepší výsledky než u karcinomu prsu při detekci a sledování terapie kostních metastáz je popisováno u karcinomu prostaty, zřejmě s převažujícími osteoblastickými metastázami kostí.**
- **Protože ani výsledky b-CTX nebyly ideální (25% SP při doporučené referenční hladině 0,8 a 72% SP při posunu na poloviční hodnotu pro 90% specifičnost), zařadili jsme vyšetření ICTP ( Orion –diag.)**

# Nově testovaný ICTP

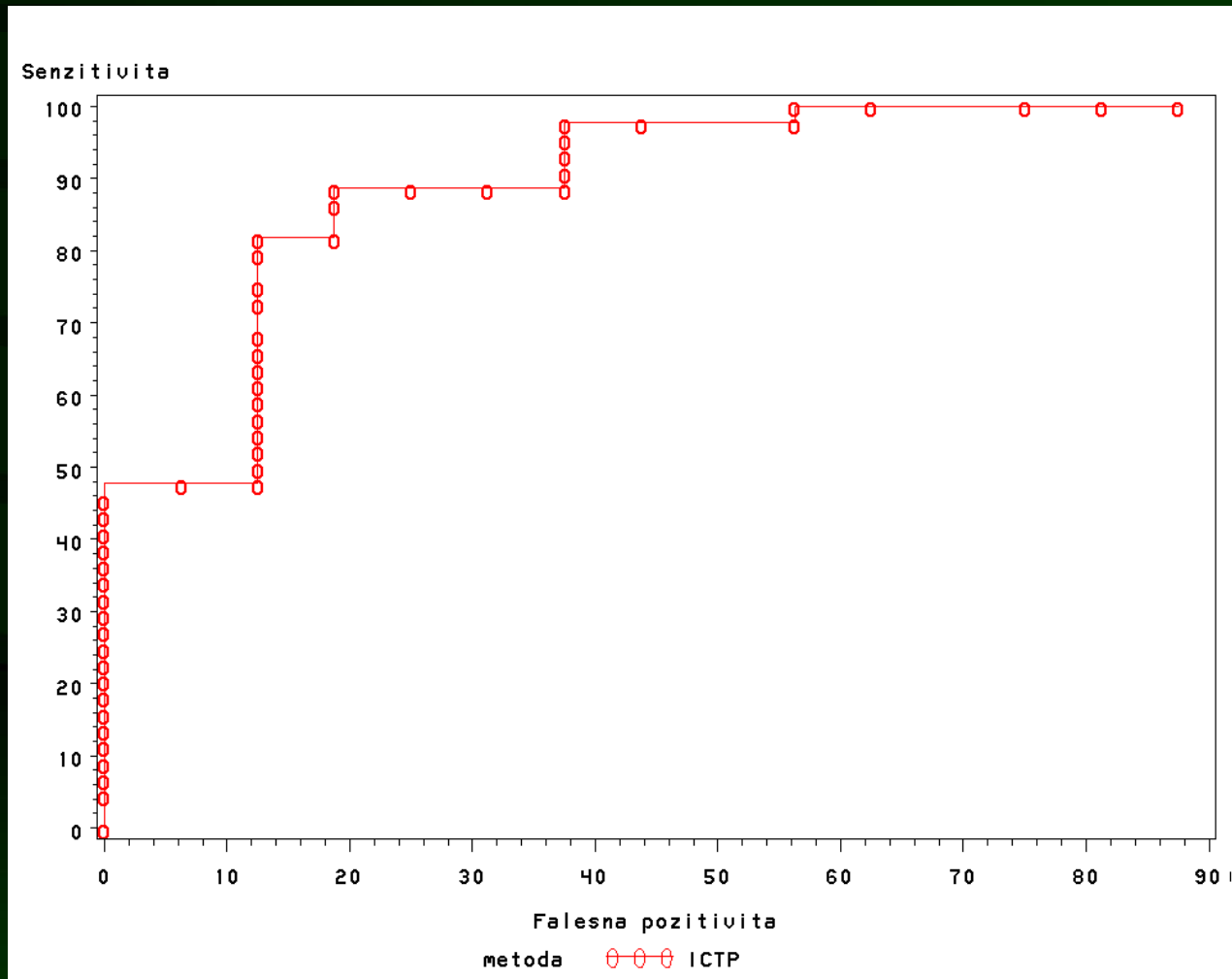
- ICTP (Telopeptid kolagenu typu I.) je koncová, nehelikální část kolagenu typu I. Jedná se o části peptidových řetězců, spojených pomocí vazeb (cross-links). Používá se pro posouzení stupně resorpce kosti. **Podle nových nálezů existují 2 různé cesty kostní resorpce: zprostředkovaná kathepsinem K, která se uplatňuje během fyziologické resorpce kosti a druhá, zprostředkovaná matrix metaloproteinázou 9 (MMP9), která se aktivuje převážně v patologických situacích.**
- **ICTP specificky reflektuje patologickou degradaci kostního kolagenu zprostředkovanou MMP9.**
- **ICTP je tedy vysoce specifický marker kostní degradace v kostních metastázách a představuje citlivou a snadnou metodu detekce kostních metastáz i monitorování jejich terapie.**

# Správná pozitivita ICTP

- V souboru 40 pacientek s kostními metastázami u dg C50 při doporučené referenční hodnotě 5,2 ug/1 prokázal **80% správnou pozitivitu (SP)**.

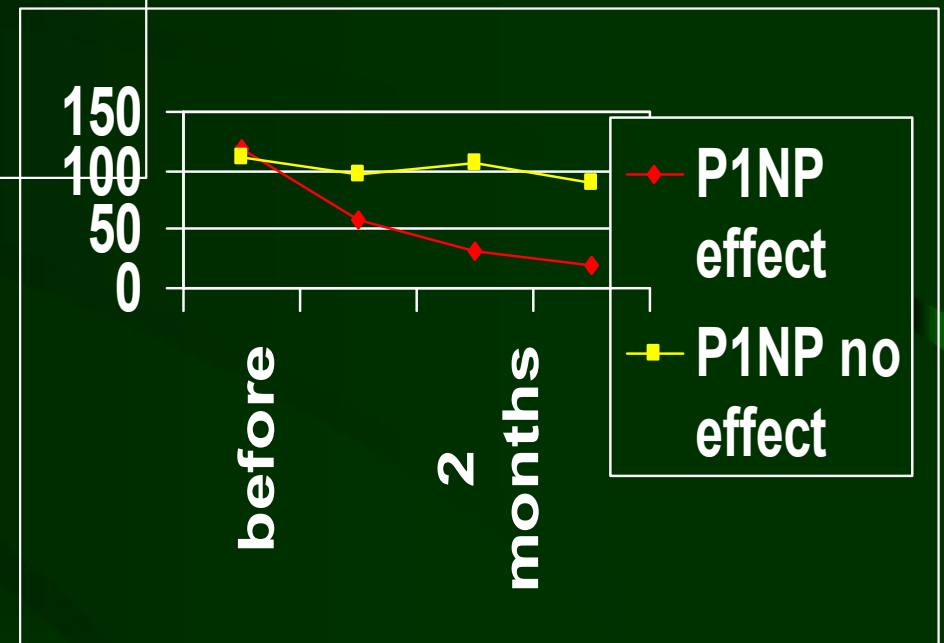
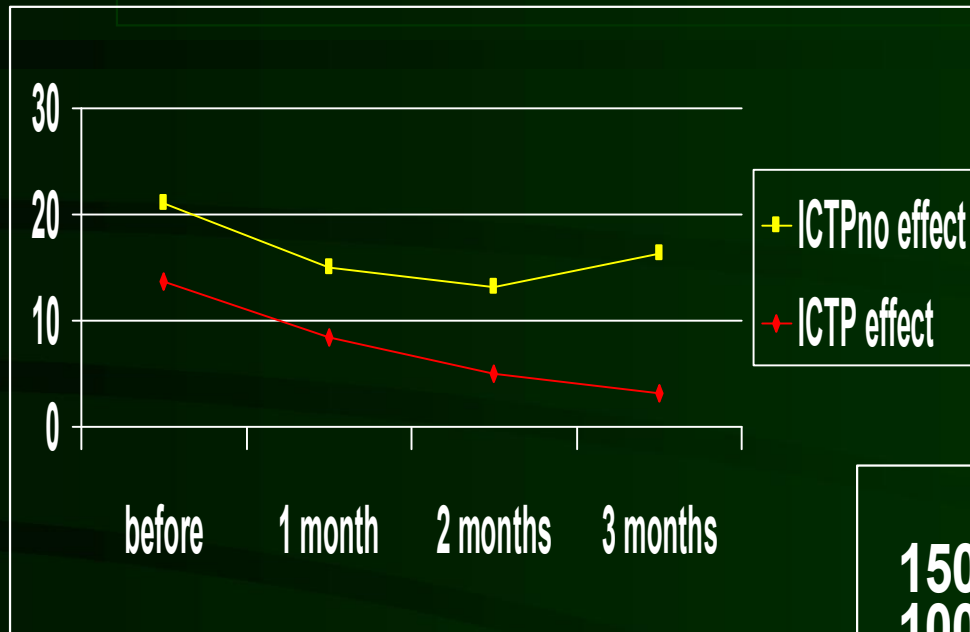
Pro srovnání v souboru 26 nemocných s kostními meta u C61 byla SP 70% při referenční hodnotě 5,3 ug/ 1.

# ROC křivka pro ICTP u karcinomu prsu (senzit: senzitivita, fal\_pos: falešná pozitivita,





## Effect of therapy – correlation with bone markers



# Monitorování kardiotoxicity

- Cílem naší studie bylo posoudit, jak vyšetření NT-proBNP může být přínosné v časně detekci kardiotoxicity u rizikových (předléčených antracykliny) pacientek s karcinomem prsu léčených herceptinem pro návrat choroby. Dále jsme se snažili o současně zhodnocení korelace s vyšetřením echografickým (ejekčních frakcí).

# Další prognostické a prediktivní markery

- **heparanasa** - proteoglykan heparan-sulfát má klíčovou roli v extracelulární matrix (ECM). Heparanasa je preferenčně exprimována u různých lidských nádorů (od ca pankreatu až k meduloblastomu) a její overexprese odpovídá invasivitě fenotypu. Působí uvolňování angiogenetických faktorů z ECM a zvyšuje metastatický potencial, redukuje pooperační přežívání. Je slibným terčem vyvíjených antikancerogenních látek
- **RECAF** (receptor pro AFP) slouží ke vnášení mastných kyselin a jiných molekul do fetálních buněk většiny tkání. Není exprimován normální tkání, ale až nádorovou tkání. Je stanovitelný pomocí RIA metod ve tkáni ca prsu (senzitivita 93%), ovaria (96%), plic (94%), žaludku (90%), prostaty (88%), čípku (86%), lymfomu i melanomu (80%) a u mnoha dalších malignit.

# Další prognostické a prediktivní markery

- **Matrilysin (MMP-7)** je metaloproteinasa, která působí při degradaci ECM, invasi i progresi tumoru. Současné studie se zaměřují zejména na ovlivnění terapeutického efektu u ca mammy. Působí během různých fází maligní transformace, ovlivňuje E-cadherin, adhesivní procesy, integriny.
- **SMR, Mesomark** (soluble mesothelin-related proteins) je novým markerem pro mesotheliom, tumor, který dříve neměl žádný vhodný marker (senzitivita 50-70%) a je testován i u ovarálního karcinomu.

# Nové prognostické a prediktivní markery

- **kallikreiny** patří do rodiny hormonálně regulovaných serinových proteáz, jejichž funkce není ještě zcela známá. Jsou exprimovány zejména tkáněmi hormonálně závislými (mamma, ovarium, prostata, varle). Předpokládá se úloha alespoň některých z nich v procesech koagulace, fibrinolýzy, digesce, ale i regenerace a remodelace extracelulární matrix i receptorové aktivace. Riziko mortality je u nemocných s jejich zvýšenou hodnotou v séru před terapií 3x vyšší (prostata, ovarium-hK6, hK10+11).

# Stále potřebujeme klasické nádorové markery

- *Protože neexistuje ideální nádorový marker, slouží vyšetřování těchto parametrů zejména pro monitorování terapie a progresu choroby, pro časnou diagnózu návratu choroby a v diferenciální diagnostice neznámého primárního tumoru*
- *Výhodou je i upozornění na případný metastatický proces ve zcela neočekávané lokalizaci.*

# Hodnocení efektu terapie

- *Nově zaváděné vysoce účinné, ale i toxické režimy chemoterapie vyžadují jasné ačasné rozlišení neúčinné terapie u nereagujících nemocných, umožnění skončení neúčinné terapie a předejití možné toxicity, stejně jako získání času pro případné zahájení jiného terapeutického režimu. Pomocí algoritmu hodnotícího dynamiku vhodných sérových nádorových markerů je možné posoudit výrazný efekt terapie často již po podání jejího prvního cyklu, tedy dříve než pomocí zobrazovacích metod. Metody interpretace hodnocení efektu terapie pomocí nádorových markerů u různých nádorových onemocnění v současné době jsou ale značně nekoherentní. Existují však i studie, ve kterých byli nemocní léčeni i na základě průkazných změn v hodnotách nádorových markerů a bylo prokázáno výrazné zlepšení jejich kvality života i přežívání ve srovnání se skupinou léčenou přísně na základě UICC kritérií.*

# Které markery jsou vhodné

- s dostatečnou validitou ( vysoká senzitivita
- při dostatečné specifičnosti)
- s RR ( relativní riziko) větším než 5
- tato indikace je jednou z nejdůležitějších a její význam není zpochybňován



# U kterých diagnóz?

- 1/ karcinom ovaria - CA 125
- 2/ testikulární tumory - hCG a AFP
- 3/ karcinom prsa - CEA + CA15-3
- 4/ karcinom prostaty -PSA
- 5/ karcinom čípku - SCCA, CYFRA 21-1
- 6/ méně často ca plic, kolorekta a pankreatu

**Diagnostická efektivita**  
**=  $SN+SP / SN+SP+FN+FP$**

# Zhodnocení validity stanovení jednotlivých TM v kombinaci s optimální diagnózou (SF=90%)

TM	Diagnóza	N			AUC	cut-off	SN	RR
		Celkem	CR	PD				
CA125	C56	3 803	1 207	205	0,923	18	83,9	20,4
CEA	C18 ,C19	5 625	1 628	185	0,785	7,0	65,4	10,5
CA15-3	C50	43 935	26 335	1 063	0,782	31	59,3	10,2
CA19-9	C18 ,C19	2 280	826	123	0,881	24	64,2	9,1
SCC	C53	2 022	913	121	0,759	1,3	50,4	5,8
TPS	C50	3 777	2 019	133	0,712	156	42,1	5,4
B2M	C81-C85	3 772	1 271	27	0,685	3,0	40,7	5,5
CYFRA21-1	C34	1 721	140	96	0,761	4,3	53,1	3,0
AFP	C62	5 777	3 993	43	0,632	6,9	34,9	4,7
TK	C81-C85	2 576	593	16	0,728	9,3	31,3	3,9
ID	C18-C20	9 813	956	171	0,725	8,2	36,7	3,8
NSE	C34	973	112	45	0,545	18,1	20	1,7

# Cancer antigen 15-3 (CA 15-3)

- **mucin-glykoprotein (M.H.300,000D)**
- **sensitivita zejména pro karcinom prsu**
- **hlavní indikace je monitoring průběhu a terapie C50**
- **zvýšená hodnota také u pokročilých stadií jiných adenoca (ovarian, cervical, endometrial ca)**

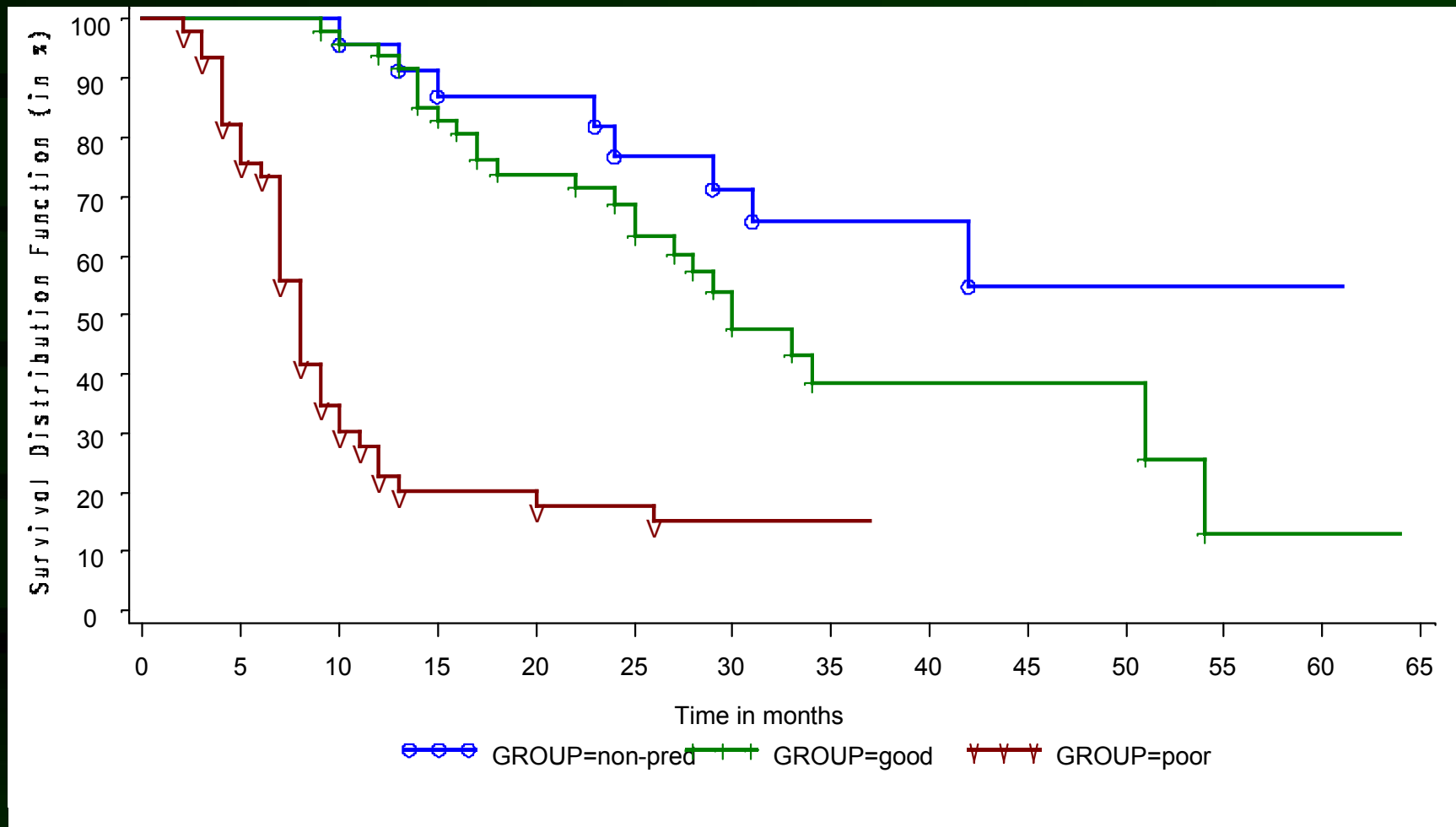
# Parameters for CA15-3 in breast cancer (MOÚ)

Diagnosis	N			AUC	cut-off (ug/l)	SP (%)	SN (%)	RR
	Total	CR	PD					
C50	43 935	26 335	1 063	0,782	31	90	59,3	10,2

## CEA- pokrač.

Diagnóza	N			AUC	cut-off	SN	RR
	Celkem	CR	PD				
C50	36 794	21 261	843	0,710	5,0	44,4	7,1
C53, C54	778	289	23	0,590	5,3	30,4	3,2
C56	790	230	31	0,516	4	22,6	2,2
C64	473	186	10	0,751	6	50	7,5

# Wilcoxon test $p < 0.0001$ , Log-Rank test $p < 0.0001$ breast ca - procedure based on CA15-3 and CEA



Good prognosis N=51, 25 PD

Poor prognosis N=46, 37 PD

non-predictable N=25, 8 PD (TM below cut off)

Total N=122

# Sledování efektu terapie

- u hCG je nutný velmi výrazný pokles (na 5% - 10% původní hodnoty) pro dobrou predikci efektu terapie po 2 cyklech,
- zatímco u AFP stačí pokles na 50% hodnoty před terapií.
- **Coxův model proporcionálních rizik**
- Kroková metoda výběru optimálních prediktorů pro DFI se vstupními parametry AFP\_pred AFP\_po AFP\_ratio hCG\_pred hCG\_po hCG\_ratio
- vybrala

## Summary of Stepwise Selection

Step	Variable	Chi-Square	p-value
1	AFP_ratio	5.0903	0.0241
2	hCG_ratio	4.8627	0.0274



- **hCG - C62** - all testicular tumors

Diagnosis				AUC	cut-off (IU/l)	SP (%)	SN (%)	RR
	PV+	PV-						
C62	52,9	91,9		0,791	25,0	90	56,3	6,5

- **AFP - C62** all testicular tumors

Diagnosis			AUC	cut-off (ug/l)	SP (%)	SN (%)	RR
	PV+	PV-					
<b>C62</b>	4,6	99,1	<b>0,791</b>	<b>7,0</b>	<b>90</b>	<b>36,2</b>	<b>5,0</b>

# Prostate-specific antigen (PSA)

- glykoprotein (M.H. 34,000D)
- je excretor. produktem prostaty (vztah ke kalikreinu), jde o serinovou proteasu
- total PSA < 2.5 ng/ml pod 50 let, PSA < 5 nad 50 let
- důležitý je poměr: free PSA / total PSA (u ca <18%)
- pro screening, dg a monitoring prostatického ca
- falešná pozitivita u prostatitidy a po digitalním vyšetření p.r.
- Nově **proPSA a PHI** ( ušetří 50% biopsií)

# CaP – údaje statistiků

v období 2005–2010 narostla incidence CaP  
v meziročním průměru + 6,6 %,

zatímco mortalita mírně klesá – 0,44 %.

CaP je u nás v incidenci zhoubných nádorů na  
prvním místě (mimo kožní nádory).

Vysoce rizikový CaP je charakterizován  
hodnotou PSA > 20 µg/l, Gleason score > 7,  
kategorií  $\geq$  cT3a.

# Karcinom prostaty - diagnostika

zvýšené hodnoty PSA by neměly být důvodem k biopsiím, je vhodné nejméně jednou, lépe dvakrát s několikatydenním odstupem odběr opakovat při vyloučení iritačních stimulačních momentů

Nově se doporučují tzv. saturační biopsie obsahující 20–24 vzorků

# Následná pooperační terapie CaP

K radioterapii se doporučuje indikovat pouze pacienti s biochemickou recidivou.

Přidání HT snižuje riziko lokální recidivy a distančních metastáz, zlepšuje celkové přežití o 10–18,3 %

mCRPC má jako standardní léčbu režimem docetaxel + prednison ve třítýdenním podání.

Jednou z perspektivních látek je sipuleucel T, přípravek ze skupiny imunoterapie. Protinádorová vakcína využívá dendritické buňky aktivující T lymfocyty nasměrované proti kyselé fosfatáze.

## Lead time a biologický poločas

- *Je nutno vědět, že jednotlivé markery mají rozdílný “lead time”*
- *a různý biologický poločas (několika minut po 14 dní).*
- *Je tedy nutné správně načasovat jejich vyšetření tak, aby bylo ve prospěch nemocného. Zobrazovací metody bývají pozitivní většinou a za 1-2 měsíce od prvního zvýšení sérového markeru, zatímco PET (pozitronová emisní tomografie) mnohem dříve, většinou současně se zvýšením markeru.*

# TM potřebujeme k časně detekci návratu choroby

- Bude ještě existovat „lead time“ nádorových markerů v době rozvoje zobrazovacích metod a PET?
- ultrazvuk a CT zkrátili lead time TM
- Snažili jsme se srovnat výpovědní hodnotu TM a PETu vzhledem k detekci návratu choroby



# Výsledky

- 624 pacientů bylo vyšetřeno pomocí PET a TM. Podmínku časového rozptylu 1 měsíce splnilo 233 nemocných, z nich u 31 byl shledán nesouhlas mezi PET a TM hodnocením (13,3%).
- U 19 případů (8,1%) byly hodnoty TM falešně negativní .
- U 12 pacientů (5,2 %) vzestup hodnot TM signalizoval možný relaps (6x CA 125, 4x CA 15-3, 1x AFP, 1x CEA, 1x CA 19-9).
- Evidentní trend vzestupu CA 125 vedl v 1 případě k diagnóze duplicitního ca vejcovodu u primárního karcinomu prsu.

## BNP a ECHO

–Stanovování natriuretických peptidů nenahrazuje současné metody diagnostiky levostranné komorové dysfunkce a srdečního selhání, velmi výhodně je však může rozšiřovat, především jako filtr zbytečných požadavků na ECHO vyšetření při nezvýšené hladině. **Naopak zvýšená hladina by představovala dostatečný důvod k dalšímu kardiologickému vyšetření a mohla by tak přispět i k časné detekci srdeční dysfunkce během a po podání chemoterapie s antracykliny nebo jinými kardiotoxickými léky, jak i naše práce dokumentuje.**

# Lysis fenomen a jiné náhlé příhody v onkologii, které OLM musí sledovat

- Často bývá málo zdůrazňován syndrom akutního rozpadu tumoru (“lysis fenomen”), který patří mezi metabolické akutní příhody na onkologických pracovištích a projevuje se **hyperkalemií, hyperfosfátemií a urikemií.**
- Také **hyperkalcemie, poruchy ABR i osmolality i hyperviskozita** provázejí mnohdy onkologická onemocnění.
- Tedy nejen nádorové markery, ale i vyšetření posuzující celkový metabolický stav onkologického nemocného před terapií i po ní patří k doporučeným postupům v onkologii.

# hyperkalcémie

- Naopak **hyperkalcémii** pozorujeme asi u více než 10% onkologických nemocných, zejména při existenci kostních metastáz. Může vzniknout zvýšenou produkcí systémových, ale i lokálních mediátorů stimulujících osteoklasty, někdy i bez přítomnosti kostních metastáz. Při současné acidóze a hypoalbuminémii se zvyšuje riziko kardiálních komplikací ( zástava srdce v systole hrozící při hodnotách nad 3,75mmol/l ). Další komplikací hyperkalcémie může být akutní pankreatitida a ulcerace v žaludku a duodenu.

# ionty, viskozita

- **Syndrom sérové hyperviskozity** bývá popisován u IgG myelomu, Waldenstromovy makroglobulinemie je léčen plasmaferezou a měřením viskozity krve kontrolujeme efekt terapie.
- **Hypokalémie** bývá při průjmech, zvracení, **hyperkalémie** při renální insuficienci, **hypomagnezémie** při zvýšených ztrátách močí při cisplatinové nefrotoxicitě, **hypofosfatémie** při opakovaných infuzích glukózy.

# Co nás netěší v onkologii

- Jsme na čelných místech ve světě nejen v incidenci KRK, ale i karcinomu ledvin a dalších malignitách.
- U ca ledvin přichází 30% pacientů už s rozsevem choroby.
- Ročně je v ČR kolem 500 nových **ca ledviny**.
- **Negativními laboratorními prognostickými parametry u této dg pro praktického lékaře jsou:**
  - **LD zvýšená na 1,5 násobek**
  - **Anemie**
  - **Kalcium vyšší než 2,5mmol/l**
- **Takto bychom chtěli vytipovat vhodná vyšetření v 1. linii i pro další malignity. Jistě tam patří i test okultního krvácení a snad budou přibývat další specifitější metody.**

# Primární prevence nádorových chorob stále není dostatečná

- **tabakismus** – boj proti němu: už déle než půlstoletí je znám rozhodující (asi 90%) vliv kouření cigaret na tvorbě zhoubných nádorů plic, ale i značný význam při vzniku nádorů dutiny ústní, hltanu, hrtanu, jícnu, močového měchýře, slinivky břišní, ledvin a pravděpodobně i dalších orgánů.
- V Anglii 1 rok po zákazu kouření poklesl počet infarktů o 10%!
- Efekt vzhledem k nádorovým chorobám se projeví později.
- **Vliv výživy je velmi významný.**
- **karcinogenní látky v pracovním prostředí a alkohol**
- ochrana kůže před ultrafialovou složkou slunečního záření
- význam sexuálních faktorů a reprodukčních funkcí
- dále studovat hormonální vlivy v rámci epigenetických studií
- **Existuje nezanedbatelná možnost využití preventivních prohlídek včetně laboratorních (OK a další).**



# DĚKUJI ZA POZORNOST

