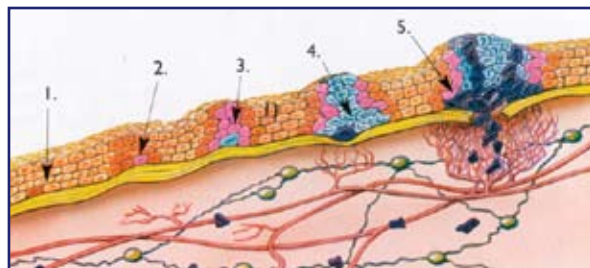


Tumor markerek DiaSorin IRMA

TUMOR MARKEREK

Tumor marker mindazon anyag, mely a daganatban jelen van, a daganat termeli vagy a gazdaszervezet válaszként keletkezik, s amely a daganat normál szövetektől történő elkülönítésére használható, illetve a daganat jelenlétét igazolja szérumból vagy más testfolyadékból történő meghatározás esetén. Az ideális tumor markernek specifikusnak kell lennie egy adott daganattípusra és kellő szenzitivitással kell rendelkeznie, hogy kisméretű daganatot is kimutasson. Sajnos a legtöbb jelenleg alkalmazott tumor marker nem tudja ezeket a követelményeket teljesíteni, így általában a betegség lefolyásának nyomon követésére, a kezelés hatásának monitorozására, a prognózis értékelésére használják ezeket a paramétereiket.

A tumor marker mérésekkel kapcsolatos analitikai megfontolások



Az nyolcvanas évek közepétől Prof. Rainer Klapdor javaslatára évenként szimpóziumokat rendeztek a tumor markerek klinikai értékelésére (Hamburg Symposia), mely összejöveleik egyre inkább nemzetközivé váltak. 1993-ban a szakemberek és a gyártók konszenzus nyilatkozatban tették közzé a tumor markerek klinikai értékelésével, analitikai és gyártási követelményeivel kapcsolatos állásfoglalásukat. A hamburgi szimpóziumok alapján alakult meg 1997-ben a European Group on Tumor Markers (EGTM), melynek hét csoportja 1999 óta törvényi keretek között adja közzé a tumor markerekkel kapcsolatban felhalmozódott, új tapasztalatokat.

Az USA-ban a National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) konszenzus konferenciát szervezett, s megfogalmazta útmutatóját (Laboratory Medicine Practice Guidelines, LMPG). A két szervezet megállapításai hasonlóak. Az alábbi rövid összefoglaló zömmel az NACB LMPG, valamint a DiaSorin tesztek adatai alapján készült.

A tumor marker tesztek száma világszerte emelkedik, ami együtt jár az analitikai eltérések és egyéb hibák növekedésének veszélyével, ezért nagyon fontos a preanalitikai, analitikai, posztanalitikai követelmények pontos betartása, a külső és belső tényezőkből származó lehetséges hibák ismerete.

A tumor marker meghatározásokkal kapcsolatos preanalitikai megfontolások (EGTM javaslatok)

A mintavétel időpontja	A legtöbb tumor marker nem mutat jelentős diurnális ingadozást. Bizonyos paraméterek élettani hatásokra emelkedhetnek (pl. CA 125 menses alatt, PSA ejakulatio után). A posztoperatív mintavétel időpontjának meghatározásánál figyelembe kell venni, hogy bizonyos markerek szintje a beavatkozás miatt átmenetileg emelkedhet [pl. CA 125 a peritonealis trauma következtében, PSA digitalis rectalis vizsgálat (DRE), biopsia, transurethralis resectio (TURP) után].
Kezelés hatása	A tumor marker assay-k általában egér eredetű monoklonális antitestet tartalmaznak, így egér immunglobulint alkalmazó kezelés vagy diagnosztikai eljárás a humán anti-egér antitest (HAMA) szintet emeli, mely a teszt eredményét torzíthatja.

Nem malignus, tumor marker szintet befolyásoló kórfolyamatok

- gyulladások
- cholestasis
- veseelégtelenség

Prostatitis megemeli a PSA szintjét, hepatitis a TPS/ TPA szintet. A CA 19-9 jelentősen emelkedhet.

Néhány tanulmány beszámol a CEA, a TPS és más cytokeratin feltehetőleg uraemia miatti megemelkedéséről. A minta nyállal történő kontaminációja miatt a CEA, a CA 19-9 és a TPS jelentősen emelkedhet. Dohányzás hatása a CEA szintjét mérsékelten emelheti.

A minta típusa

Általában mind szérum, mind plazma használható. Mindenkor figyelembe kell venni a tesztleírásban erre vonatkozó megjegyzéseket. Bizonyos assay-ek esetén a minta nem vehető géles csőbe.

A minta stabilitása és tárolása



A tumor markerek viszonylag stabilnak mondhatók, de javasolt alvadás után minél előbb szeparálni a szérumot (NSE esetén azonnal), de legalább 3 órán belül. A minta 4 °C-on általában 24 óra hosszáig stabil. Amennyiben előreláthatólag ennél később történik a mérés, legalább -20 °C alá kell a mintát fagyasztani. Hosszú idejű tároláshoz -70 °C szükséges.

A tumor marker meghatározásokkal kapcsolatos analitikai megfontolások (EGTM javaslatok)

Belső minőségi kontroll (IQC) követelményei

A reprodukálhatóság értékelése	Az intra-assay CV-t lehetőleg 5% alatt, az inter-assay CV-t 10 % alatt kell tartani.
Az assay jóváhagyásához elfogadott kritériumok	Meg kell határozni az IQC elfogadhatóságának értékeléséhez szükséges megfelelő kritériumokat [lehetőleg logikai szelekció alapján (J.O. Westgard: Clin Chem. 1997. 43: 400-403)].
Valódi páciens mintához nagyon hasonló minta alkalmazása	Nem elfogadható, hogy csak a reagenskészletben található kontroll savókat használjuk ellenőrzésre. Egy megfelelő, független, szérum mátrix alapú kontroll használata is szükséges.
A klinikai alkalmazáshoz megfelelő koncentrációjú IQC minta használata	Legalább egy negatív és egy alacsony pozitív kontrollt kell alkalmazni minden méréshez, de szélesebb koncentráció tartomány ellenőrzése is szükséges lenne. A magas koncentrációjú minták hígításának megbízhatóságát szintén ellenőrizni kell.
Assay interferencia értékelése	Alkalmanként a lehetséges interferenciahatásokat (HAMA és egyéb antitestek, adalékok) ellenőrizni kell.

Külső minőségértékelés (EQA) követelményei

Megfelelő analát koncentrációjú EQA minták használata	A munkatartományt átölelő koncentrációjú minták alkalmazása szükséges, de egy-egy magas, hígításra szoruló kontrollt is mérni kellene a hígítás megbízhatóságának értékelésére. Néhány analát esetén (pl. AFP, hCG) analátmentes minta mérése is szükséges az alapvonal ellenőrzéséhez.
Az assay stabilitás értékelése	A laboratóriumon belüli stabilitás értékelésére gyűjtött szérum-pool hosszú időtartamon (6 - 12 hónap) keresztül történő ismételt mérése javasolt.

Valódiság és a célértékek stabilitásának bizonyítása

Ez többnyire konszenzuson alapul, mivel referencia anyag nem áll rendelkezésre. A konszenzus érték megbízhatóságának bizonyítására értékelni kell

1. a stabilitást ugyanazon szérum-pool többszöri szétosztásával
2. a valódiságot a visszanyerés ellenőrzésével: a pool-hoz ismert mennyiségű nemzetközi standardot (IS) kell adni. [Ilyen standardok léteznek AFP-hez, hCG-hez, CEA-hoz és PSA-hoz (BS 72/225, IS 75/537, IRP 63/301 illetve IS 96/670). A hiányzó IS kiválasztására erőfeszítések történnék].

Interpretációs gyakorlat

Ezek a különböző laboratóriumokban az eredmény-összehasonlító gyakorlat értékes eszközei (pl. referencia intervallumok, eredmények kumulatív közlése).

A tumor marker meghatározásokkal kapcsolatos posztanalitikai megfontolások – tárgyi követelmények (EGTM javaslatok)

Az eredményt kérő orvostól származó klinikai információ

Néhány klinikai adat ismerete az eredmény validálásához elengedhetetlen. A klinikus segíthet alkalmanként laboratóriumi hibák feltárásában is.

A megfelelő referencia tartomány

Fontos a megfelelően kiválasztott egészséges populáció referencia tartományának megállapítása. Tumor markerek referencia tartományának megállapításához ugyancsak lényeges a rákos betegek értékeinek első kezelés előtti eredménye. Ezt tanácsos minden laboratóriumnak magának meghatározni.

Annak ismerete, hogy mi jelent szignifikáns vagy klinikailag jelentős változást

Ehhez az analitikai és a biológiai variabilitás ismerete szükséges. Az ezekből számolt diagnosztikai konfidencia intervallumból kell kiindulni. Általánosságban $\pm 25\%$ eltérést tartanak szignifikánsnak, de ezt ellenőrizni szükséges.

A protokoll definiálása, amikor módszerváltoztatás történik

Módszerváltáskor a laboratóriumnak alaposan ellenőriznie kell a váltás eredményekre gyakorolt hatását és ezt közölnie kell a klinikussal.

A tumor marker felezési idejének ismerete

A marker koncentrációjának 50%-os csökkenéséhez szükséges idő teljes tumor eltávolítás esetén.

A tumor marker használhatóságának objektív összehasonlítása

Számos szakmai szervezet elsődleges feladatának tekinti a tumor marker használhatóságának értékelését objektív klinikai információk alapján.

Hibás tumor marker eredmények lehetséges okai

Az interferenciák külső okai

Átviteli szennyeződés (carry over)

Amennyiben magas koncentrációjú mintát alacsony koncentrációjú követ, az alacsonyabb koncentrációjú mintára a valószínűleg magasabb értéket kaphatunk.



Jelölésnek megfelelő kontamináció	RIA / IRMA esetén radioaktív anyag (pl. a mintavétel izotóp beadása után történt, s a meghatározáskor még nem feleződött le a mintában a nuklid, esetleg a mérőhely elszennyeződött vagy a mérés közelében nagy aktivitású sugárforrás van). Fluoro-immunoassay esetén fluorofor anyag került a mintába (pl. speciális szemészeti vizsgálat kapcsán) vagy kemia-lumineszcens immunoassay esetén nehézfém ion szennyeződést tartalmaz a meghatározáshoz használt desztillált víz, illetve enzimimmunoassay esetén enzim inhibitor került a rendszerbe.
Vérvételi csőben lévő adalék	Néhány tanulmány kimutatta, hogy az EDTA vagy citrát – mivel mindkettő kelátképző anyag – a komplement aktivitását gátolják, így eltérő eredmény mérhető ugyanazon egyén szérumából és plazmájából.
A minta hőkezelése mérés előtt	Fertőző minta (HIV) vagy komplement inaktiválás miatt végzett hőkezelés nagymértékben csökkenti a hCG α , hCG β és a fPSA szintjét.
Az automata szintérzékelésének hibája	Ha nincs ill. meghibásodott az alvadékkérző vagy a minta/reagens habos, buborékos, akkor a rendszer nem megfelelő térfogatú mintát/reagenst szív fel.

Az interferenciák belső okai

Keresztreagáló anyagok	hCG β -ra módszertől függően különböző eredményt kaphatunk; non-ekvimoláris assay esetén szabad PSA-ra hasonlóképpen. Normál keresztreagáló antigének zavarhatják a CEA meghatározását.
Nem-specifikus interferenciák	Ritka. Nem megfelelő kemoterápiás kezelést kapott seminomás beteg hCG mérése kapcsán írták le. A hiba a mintatérfogat/reakciótérfogat arányának csökkentésével minimalizálható volt.
Nem immunoreaktív izoformok	HCG bioszintézis defektusa fals-negatív hCG eredményhez vezethet.
Anti-analát antitestek Anti-reagens antitestek	Pl. anti-hCG antitestek keletkezhetnek a betegben. Normál egyének 40%-ában heterofil antitestek keletkeznek; egér immunglobulinnal kezelt egyének 70%-ában alakul ki HAMA. Ezek az assay eredményét felfele vagy lefele torzítják. (pl. egér eredetű anti-CA 125 immunglobulint gyakran használnak immunoszcintigráfiához).
Rheumatoid faktor	A zömmel IgM típusú autoantitestek immunglobulinok Fc fragmentjéhez kötődve torzíthatják az assay eredményét (tumor markerek esetén erre nincs egyértelmű adat).
Nem-lineáris hígítás	Fokozott visszanyerés figyelhető meg néhány antigén – főként mucin típusú antigén (CA 15-3, CA 19-9, CA 125) – esetén a hígítás mértékének növelésével.
High-dose hook effektus	Nagyon magas analátkoncentráció esetén a reálisnál alacsonyabb értéket adhat a metrikus assay. Gondolni kell rá (főként AFP, hCG esetén).
Iatrogén okok Lipidek, hemoglobin, paraproteinek és egyéb szérumösszetevők Bakteriális kontamináció	Cannabis használata átmenetileg megemeli a hCG szintet Elsősorban homogén assay-k esetén. Magas komplement szint zavarja a CEA assay-t. A mucinok meghatározása érzékeny a virális és bakteriális neuraminidázokra, mely miatt fals negatív eredmény adódhat.

GYAKRAN HASZNÁLT TUMOR MARKEREK BETEGSÉGEK SZERINT

Emlőrák



A nők daganatos betegségei között az emlőrák foglalja el a vezető helyet a fejlett országokban. Európában 100 ezer lakosonként 50-60, évente mintegy 190 ezer új esetet észlelnek. Magyarországon az emlőrák előfordulás a nyugati országokéhoz hasonló, a mortalitás viszont a nyugati trendtől eltérően egyelőre nem mutat csökkenést.

Jelenleg emlőrák szűrésre alkalmas tumor marker nem ismert, de a számos szöveti (szteroid receptorok, p53, c-erb B2, uPA, PAI-1, PAI-2) és szérumszűrő marker (CA 15-3, CEA, TPA) terápiás döntésekben, a prognózis megítélésében, a betegek nyomon követésében, a kezelés monitorozásában ma már rutinszerűen használt paraméter.

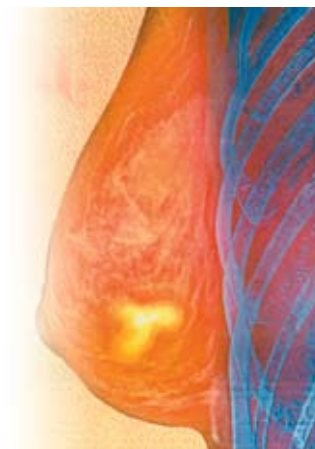
CA 15-3

Élettani adatok

A CA 15-3 emlő daganatra jellemző tumor-asszociált antigén (MUC-1), 300 000 - 450 000 Da molekulatömegű glikoprotein, melyet két monoklonális antitesttel (DF3 és 115D8) karakterizáltak. A DF3 emlőrák okozta májmetasztázis tisztított sejtmembrán extraktuma ellen, a 115D8 humán tej zsírcsepp ellen termelt antitest.

Klinikai használat

A CA 15-3 szérumszűrő koncentrációja a (máj- és/vagy csont-) áttétes betegek 60 - 80%-ában emelkedett és változása jól korrelál a klinikai státusszal és a terápiás válasszal. Az EGTM javaslat szerint a CA 15-3 és a CEA kombinált sorozatmérésével nagyobb érzékenység érhető el, mint ezen markerek külön-külön használatával. A szenzitivitás, a betegség kiújulásának minél korábbi detektálása tovább javítható, ha a fent említett két markert TPA-M szimultán mérésével egészítjük ki.



Referencia tartomány (cut-off érték): < 30 U/ml

Felezési idő: 4 - 6 nap

Preanalitikai követelmények

A paraméter neve	Beteg előkészítés	A levétel módja	Minimális térfogat (µl)		Javasolt levételi időpont (h)	Tárolás, szállítás
			Szérumszűrő/ plazma	Teljes vér		
CA 15-3	Éhgyomri mintavétel javasolt	adalékmentes vagy EDTA vagy heparin tartalmú csőbe	210	600	8 - 11	teljes vér szobahőn: 30 min.; szérumszűrő/plazma szobahőn: 30 min.; 2-8 °C-on: 24 óra; <20 °C: 30 nap

Analitikai követelmények

Variabilitás adatok (www.westgard.com alapján):

Paraméter neve	% biológiai variabilitás		% elfogadható maximális pontatlanság		
	Intraindividuális	interindividuális	torzítás	totál hiba	
CA 15-3	5,7	42,9	2,9	10,8	15,5

Ajánlás (fenti max. pontatlanság)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 15-3	30	23 - 37	21 - 39

EGTM ajánlás (maximális pontatlanság 10%)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 15-3	30	22 - 38	19 - 41

TPA-M

Élettani adatok

A TPA (tissue polypeptide antigen) a cytokeratin 8, 18 és 19 keringésbe került polipeptid fragmentumait méri. A cytokeratinok az epithel sejtek közbülső filamentum hálózatában találhatók, a sejtek strukturális integritásában játszanak szerepet. A cytokeratin 8, 18 és 19 az epithel sejtekben kimutatható, mind az egészséges, mind a daganatos sejtek termelik. Szintje jól korrelál az epithel sejtekből kiinduló daganatok proliferációjával.

A cytokeratinok jellegzetessége, hogy élettani pH esetén vizes oldatokban nagyon rosszul oldódnak, így a szérumban mérhető cytokeratinok feltehetően a szövetekben található cytokeratinok proteolitikus fragmentumjai.

Klinikai használat

Nem daganat specifikus tumor marker, különböző daganatok nyomon követésére. Legérzékenyebb a következő daganatok progressziójára:

- emlőrák
- tüdőrákok
- hólyagrák
- colorectalis tumorok
- fej, nyak rákok



Szérum koncentrációja jelentősen emelkedik hepatitisek, súlyosabb májfunkció zavar esetén is, de szintén magasabb koncentráció észlelhető diabéteszesekben valamint a légzőszervi infekcióban szenvedő betegekben. Ezen állapotokban azonban a betegség javulásával koncentrációja gyorsan csökken (malignus betegségeknél a koncentráció hosszú időn keresztül változatlan marad vagy emelkedik).

Referencia tartomány (cut-off érték):

<75 U/l (400 egészséges egyén adatainak 95. percentilise)

Felezési idő: 1 nap

Preanalitikai követelmények

A paraméter neve	Beteg előkészítés	A levétel módja	Minimális térfogat (ml)		Javasolt levételi időpont (h)	Tárolás, szállítás
			Szérum/plazma	Teljes vér		
TPA-M	Éhgyomri mintavétel javasolt	adalékot nem tartalmazó csőbe	300	800	8 - 11	<i>teljes vér</i> szobahőn: 30 min.; <i>szérum</i> szobahőn: 30 min.; 2-8 °C-on: 24 óra; <20 °C: 30 nap Felolvasztást követően a minta erőteljes vortexelésé nem javasolt , mivel a cytokeratinok kitapadnak a csőfalhoz

Analitikai követelmények

Variabilitás adatok (*www.westgard.com* alapján):

Paraméter neve	% biológiai variabilitás		% elfogadható maximális		
	Intraindividuális	interindividuális	pontatlanság	torzítás	totál hiba
TPA-M	28,7	40,4	14,4	12,4	36,1

Ajánlás (fenti max. pontatlanság)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/I)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/I)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/I)
TPA-M	75	47 - 103	22 - 128

EGTM ajánlás (maximális pontatlanság 10%)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/I)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/I)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/I)
TPA-M	75	54 - 96	26 - 124

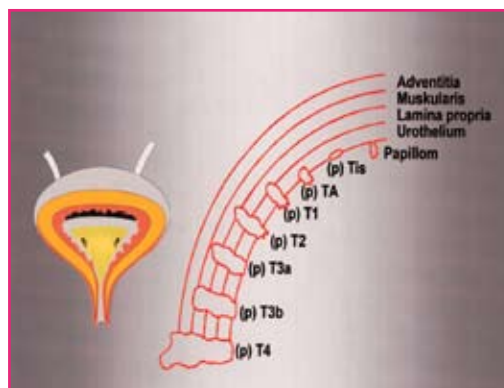
Hólyagrák



A hólyagrák a malignus tumorok mintegy 2%-ában fordul elő, főként az idősebb korosztály (50 - 70 év) betegsége. Férfiakban 2,5 - 3-szor gyakoribb. Kialakulását elősegíti aromás aminokkal történő expozíció, a dohányzás (dohányzóknál 2 - 2,5-ször gyakoribb). Bizonyos gyógyszeres kezelés (pl. fenacetin) vagy bizonyos citosztatikus kezelés (cyclophosphamid) ugyancsak fokozza a hólyagrák kialakulásának rizikóját. Fő tünete a haematuria és a vizeletelési panaszok.

Klinikai stádium				Kezelés	Ötéves túlélés
Carcinoma in situ		Tis		Transurethralis hólyag-resectio (TURB) intravesicalis	>95%
Superficialis	Csak a belső epitheliumot érinti,	Ta	Csak a mucosára korlátozódik	immunoterápiával (BCG) vagy kemoterápiával vagy anélkül	95%
	az izomréteg érintetlen marad	T1	Érinti a lamina propriát		75%
Invazív	A hólyag mélyebb rétegeit is infiltrálja	T2	Beterjed az izomrétegbe	Cystectomy vagy kemoterápia és besugárzás	60%
		T3	Betör a perivesicalis zsírrétegbe		35%
		T4	Lokális nyirokcsomó vagy távoli áttétek		10%
				Nagy dózisú szisztémás multiplex kemoterápia	

A carcinoma in situ és a superficialis rák teszi ki az esetek 75%-át. Ezekben a stádiumokban is azonban nagyon nagy a kiújulás gyakorisága: öt éven belül a betegek 2/3-ában, 15 éven belül 95%-ában figyelhető meg recidíva, ráadásul az ezekbe a stádiumba tartozók 25%-ának betegsége invazívvá alakul. [Szöveti grade: jól differenciált (grade 1), mérsékelten differenciált (grade 2) és rosszul differenciált (grade 3)]. Ezért nagyon fontos a gyakori ellenőrzés: az első két évben háromhavonta, a harmadik és negyedik évben félévente, azt követően évente cystoscopia és vizelet cytológia javasolt. Recidíva és újabb kezelést követően a



fenti protokoll ismétlődik. Ez a megközelítés nem veszélytelen és költséges, ezért különböző, vizeletből mérhető tumor markerek alkalmazásával próbálják csökkenteni a fenti vizsgálatok gyakoriságát és egyben javítani a korai kimutatás esélyeit. A választandó marker szenzitivitása ebben az esetben fontosabb mint a specificitása.

A jelenleg a leggyakrabban alkalmazott markerek a cytokeratinok: TPA-M* (szenzitivitás 80%, specificitás 70%), UBC (cytokeratin 8 és 18 - szenzitivitása 65%, specificitása 92%). Számos újabb marker (BTA, NMP22, TRAP, BLCA4, HA, hialuronidáz) kipróbálás alatt van, teljesítőképességük megítéléséhez további klinikai adatok szükségesek.

*A TPA-M leírását ld. feljebb

Gastrointestinalis rákok

A gyomor-bél rendszer rosszindulatú daganatai közül a leggyakoribbak a **colorectalis** rákok. A vastagbélrákban szenvedő betegek száma az utóbbi évtizedekben három-négyszeresére emelkedett. Ma a tüdőrák után a második leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés. Gyakorisága a nők körében némileg csökkent az elmúlt évtizedek során, a férfiak között azonban érdemi változás nem mutatkozott. Általában az 50 évesnél idősebb korosztály betegsége. Míg korai diagnózisa esetén kb. 90%, regionális szóródás esetén 60%, távoli áttét esetén 6% az ötéves túlélés esélye. A legtöbb beteg (kb.75%) az átlagos rizikójú csoportból kerül ki. Ebben a csoportban a következő **szűrővizsgálatok** javasolhatók az 50 év feletti korosztálynak: évente okkult vézést kimutató teszt végzése székletből (*fecal occult blood test, FOBT* - kb. egyharmadával csökkenti a vastag- és végbélrák halálozását); ötévente flexibilis sigmoidoscopya; tízévente colonoscopya. Klinikai adatok alapján az említett időintervallumok rövidíthetők.



A fokozott rizikójú csoportba tartoznak: a gyulladós bélbetegségben szenvedők (colitis ulcerosa, Crohn betegség), polyposis familiaris, hereditaer non-polyposis colorectalis carcinoma (HNPCC), rák előfordulása a családi anamnézisben. Ekkor 40 éves kor felett rendszeres, gyakori szűrővizsgálat szükséges.

A **pancreas** carcinoma prognózisa nagyon rossz, a halálozási ráta 99% feletti. A kuratív terápia egyetlen lehetősége a teljes tumor resectio, azonban a betegek mindössze 5 - 15%-át fedezik fel a korai fázisban, ahol ez a kezelés lehetővé válik. A jelenleg rutinszerűen használt markerek közül elsősorban a CA 19-9 kerülhet számításba. Azonban figyelembe kell venni, hogy a tesztben megadott cut-off értéket (37 U/ml) tekintve acut és chronicus pancreatitisek 4 - 23%-ában lehet emelkedett (egyéb benignus gastrointestinalis betegségek <15%-ában ad magasabb értéket). Minél magasabb értéket kapunk (70 U/ml felett), annál valószínűbb, hogy azt carcinoma okozza. A specificitás tovább javítható, ha a TPA-M koncentrációját is mérjük.

A **gyomorrák** a rák okozta halálozást tekintve a negyedik helyen áll Európában, a betegek hosszú távú túlélési aránya mindössze 7 - 15%, korán képez hematogén metasztázist a májba, tüdőbe, agyba, csontba. Férfiakban több mint kétszer gyakoribb, mint nőkben. Míg európai incidenciája 7 - 46 / 100.000, addig egyes ázsiai országokban eléri a 100/100.000-t. A betegség kialakulásának rizikóját fokozza: Helicobacter pylori fertőzés, nagymértékű sófogyasztás, friss gyümölcs és zöldség hiánya az étrendben. A betegség monitorozására használt markerek: CA 72-4, CA 19-9, CEA.

A tumor markerek ezekben a betegségekben tehát elsősorban a betegek nyomon követéséhez, a prognózis megállapításához és a terápia monitorozásához használatosak (CEA, CA 19-9, CA 72-4, TPA-M). A colorectalis rákok elsődleges markere a CEA, a pancreas carcinoma lefolyásának legszenzitívebb indikátora a CA 19-9, a gyomorrák nyomon követésére alkalmazható legjobb paraméter a CA 72-4. **Javasolt kombinációk:** colorectalis carcinoma: CEA, CA 72-4, (CA 19-9), TPA-M; hasnyálmirigy rák: CA 19-9, CEA, TPA-M; carcinoma ventriculi: CA 72-4, CA 19-9, CEA.

CA 19-9

Élettani adatok

A szialilált lakto-fukopentanóz vagy szialil-Lewis^a (SLe^a) a Lewis vércsoportrendszerrel kapcsolatos tumor marker determináns. Ez a komponens megtalálható a sejtfelületi glikoproteinekben és a membrán- asszociált glikolipidekben. Kimutatható a fetális gyomor, bél, máj, hasnyálmirigy epitheliumban. A rosszindulatú daganatos betegek szérumában mint nagy molekulatömegű (> 1000 kDa) gangliozid észlelhető. Kizárólag az epével eliminálódik, így enyhe cholestasis is megemelheti szintjét. Az Le a/b- egyének nem képesek szintetizálni a CA 19-9-t (a populáció 7 - 10%-a).

Klinikai használat

A hasnyálmirigyrák legszenzitívebb (70 - 95%) és legspecifikusabb (72%) markere. A CA 19-9, CA 72-4 és CEA kombinációja gyomorrák esetén 87% szenzitivitást mutat (önmagában a CA 19-9 szenzitivitása ebben a betegségcsoportban csak 20-30%).

A **CA 19-9 emelkedése benignus betegségekben**: akut hepatitis, krónikus aktív hepatitis, biliaris betegségek, cysticus fibrosis, pancreatitis, rheumatoid arthritis.

Referencia tartomány (cut-off érték): < 37 U/ml

Felezési idő: 2 - 6 nap

Preanalitikai követelmények

A paraméter neve	Beteg előkészítés	A levétel módja	Minimális térfogat (µl)		Javasolt levételi időpont (h)	Tárolás, szállítás
			Szérum/plazma	Teljes vér		
CA 19-9	Éhgyomri mintavétel javasolt	adalékmentes vagy EDTA vagy heparin tartalmú csőbe	300	800	8 - 11	<i>teljes vér</i> szobahőn: 30 min.; <i>szérum/plazma</i> szobahőn: 30 min.; 2-8 °C-on: 24 óra; <20 °C: 30 nap

Analitikai követelmények

Variabilitás adatok (www.westgard.com alapján):

Paraméter neve	% biológiai variabilitás		% elfogadható maximális		
	Intraindividuális	interindividuális	pontatlanság	torzítás	totál hiba
CA 19-9	24,5	93,0	12,3	24,0	44,3

Ajánlás (fenti max. pontatlanság)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 19-9	37	17 - 57	5 - 69

EGTM ajánlás (maximális pontatlanság 10%)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 19-9	37	27 - 47	12 - 62

CA 72-4

Élettani adatok

A CA 72-4-et eredetileg két monoklonális antitesttel definiálták: a CC49-cel és a B72-3-mal. A CC49-et a tisztított mucinszerű tumor-asszociált, 220 – 400 kDa molekulatömegű glikoprotein, a TAG72 ellen, a B72-3-at a humán emlőrák-áttét sejtek membrán-gazdag frakciója ellen termelték. Ez a fehérje számos magzati szövetben kimutatható, míg a felnőtt szövetekben alig. Immun-hisztokémiával az antigént gyomor, vastagbél, petefészek, nyelőcső, emlő, tüdő adenocarcimájában mutatták ki.

Klinikai használat

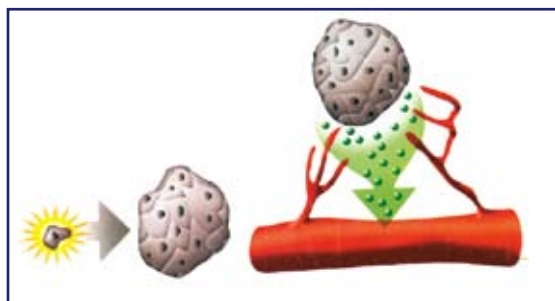
A CA 72-4-et elsősorban a gyomorrák lefolyásának nyomon követésére használják. Specifitása ebben a betegségben 97%-nak adódott. CA19-9-cel és CEA-val kombinálva 87% szenzitivitás érhető el. Az egyedüli marker, melynek prognosztikai értéke van (a CEA és a CA 19-9 gyomorrák esetén ezzel nem rendelkeznek): magas CA 72-4 érték 4,2-szer nagyobb halálzási rizikót jelent (az alacsony CA 72-4 koncentrációjú csoporttal összevetve).

Mucinosus ovarium carcinoma esetén, mikor a CA 125 kevésbé használható, a CA 72-4 a javasolt tumor marker.

Referencia tartomány (cut-off érték):

< 4 U/ml (100 egészséges véradó 95. percentilise)

Felezési idő: 4 – 6 nap



Preanalitikai követelmények

A paraméter neve	Beteg előkészítés	A levétel módja	Minimális térfogat (µl)		Javasolt levételi időpont (h)	Tárolás, szállítás
			Szérum/plazma	Teljes vér		
CA 72-4	Éhgyomri mintavétel javasolt	adalékmentes vagy EDTA vagy heparin tartalmú csőbe	300	800	8 – 11	teljes vér szobahőn: 30 min.; szérum/plazma szobahőn: 30 min.; 2-8 °C-on: 24 óra; <20 °C: 30 nap

Analitikai követelmények

Variabilitás adatok (EGTM alapján):

Paraméter neve	% biológiai variabilitás		% elfogadható maximális		
	Intraindividuális	interindividuális	pontatlanság	torzítás	totál hiba
CA 72-4	Nincs elég irodalmi adat	Nincs elég irodalmi adat	10,0	10,0	Nincs elég irodalmi adat

Ajánlás (fenti max. pontatlanság)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 72-4	4	2,9-5,1	–

Nőgyógyászati rosszindulatú daganatok

A nyugati országokban a nők rákbetegségének 15%-a nőgyógyászati eredetű, a nőkben a rák okozta halálozás 10%-áért ezek a daganatok felelősek. Gyakoriság szempontjából a méhnyakrák vezet, ezt követi az ovárium és az endometrium carcinoma, azonban a halálozást tekintve a petefészekrák áll az első helyen. Mortalitása magasabb, mint a cervix és az endometrium ráké együttvéve.

A rosszindulatú ovarium daganatok több mint 90%-a celoma hám eredetű, a maradék zömmel ivarsejt vagy gonadalis stroma eredetű. A korai jelek hiánya miatt a betegek mintegy 70%-a előrehaladott stádiumban van a diagnózis felállításakor. Míg a betegség átlagos öt éves túlélése 30%, a III. és IV. stádiumban lévő betegeké csak 10%. Ezzel szemben a korai stádiumú, csak ovariumra korlátozódó betegség öt éves túlélési aránya 90%.

A petefészekrákoknál a legjobban használható marker a CA 125. Bár az epithelialis ovarium rákos betegek 80%-ában emelkedett a szérum CA 125 koncentráció, a FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) szerinti I. stádiumú betegeknél csak 50%-ában észlelhető cut-off érték feletti CA 125 szint. Mucinosus ovarium rák esetén kevésbé használható, az ekkor javasolt marker a CA 72-4.

CA 125

Élettani adatok

A CA 125 kb. 200 000 Da molekulatömegű glikoprotein. A tesztben a molekula egyik antigén epitópját az OC125 antitest ismeri fel, míg a másik epitópot kötő monoklonális antitest az M11, melynek köszönhetően a régebbi tesztekhez képest a marker tumorspecifitása nőtt.

A glikoprotein megtalálható a legtöbb nem mucinózus epiteliális petefészek carcinómában, ezenkívül néhány magzati szövetben (amion periderma, hasüregi epithelium származékok) és a petevezeték, az endometrium, az apokrin verejtékmirigyek, emlőmirigyek, az endocervix epitheliumában.

Klinikai használat

CA 125 szűrésre: Mivel a teszt nem elég specifikus és szenzitív a betegség korai stádiumában, az EGTM irányelvek szerint populáció szűrésére alkalmatlan. Azonban hereditár ovarium carcinoma szindrómás betegek családtagjai körében transvaginalis ultrahang (TVS) vizsgálattal kombinálva alkalmas lehet a petefészekrák korai kimutatására. A NIH konszenzus nyilatkozata szerint az említett egyéneknek legalább évente egy alkalommal rectovaginalis medencevizsgálatot, TVS vizsgálatot és CA 125 meghatározást kell végezni.

CA 125 a diagnosztikában: Néhány esetben az emelkedett CA 125 diagnosztikus értékű lehet. Többszöri mérést végezve, ha az alapszint megduplázódik bármely időtartam alatt, a daganatprogresszió valószínűsége >90%; azonnali fizikális vizsgálat, TVS és hasi CT elvégzése javasolt. Amennyiben ezen vizsgálatok bármelyike rendellenességet tár fel, laparoscopia vagy laparotomia indikált. Posztmenopauzában lévő nőknél a teszt alkalmas lehet benignus és malignus kismedencei daganatok elkülönítésére. Ha kismedencei térfoglaló folyamat esetén 95 U/ml feletti CA 125 érték adódik, azonnali alapos sebészeti exploráció, nyirokcsomó excisio, omentectomia és citoreduktív műtét szükséges.

CA 125 prognózishoz és monitorozáshoz: Műtétet vagy citotoxikus terápiát követően a CA 125 csökkenés sebessége független prognosztikai faktor és használható a további kemoterápia szükségességének megállapítására. Mérése műtétet vagy citosztatikus kezelést követően háromhavonta javasolt. Amennyiben szintje 35 U/ml fölé emelkedik vagy az alapszint megduplázódik, azonnali további vizsgálat szükséges (az előbb említettek szerint).

A CA 125 emelkedése élettani állapotokban: menstruáció, normál terhesség első trimesonona.
A CA 125 emelkedése benignus rendellenességek esetén: endometriosis, fibroidok, adenomyosis, kismedencei gyulladások, peritonitis, pleuritis, pericarditis, benignus ascites, súlyos májbetegségek (ascitisszel vagy anélkül).
A CA 125 emelkedett lehet egyéb malignus betegségben: méh-, hasnyálmirigy-, máj-, tüdőrák.

Referencia tartomány (cut-off érték):

< 35 U/ml (egészséges nők 95%-ában)

Postmenopauzában lévő nők esetén < 20 U/ml (egészségesek 99%-ában).

Felezési idő: 2 - 6 nap

Preanalitikai követelmények

A paraméter neve	Beteg előkészítés	A levétel módja	Minimális térfogat (µl)		Javasolt levételi időpont (h)	Tárolás, szállítás
			Szérum/plazma	Teljes vér		
CA 125	Éhgyomri mintavétel javasolt	adalékmentes vagy EDTA vagy heparin tartalmú csőbe	400	1000	8 - 11	teljes vér szobahőn: 30 min.; szérum/plazma szobahőn: 30 min.; 2-8 °C-on: 24 óra; <-20 °C: 30 nap A fagyasztott minta csak egy alkalommal használható fel!

Analitikai követelmények

Variabilitás adatok (www.westgard.com alapján):

Paraméter neve	% biológiai variabilitás		% elfogadható maximális		
	Intraindividuális	interindividuális	pontatlanság	torzítás	totál hiba
CA 125	29,2	48,2	14,6	14,1	38,2

NACB ajánlás (fenti max. pontatlanság)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 125	35	21 - 49	9 - 61
	20	12 - 28	5 - 35

EGTM ajánlás (maximális pontatlanság 10%)

Paraméter neve	Cut-off érték (U/ml)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (U/ml)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (U/ml)
CA 125	35	25 - 45	11 - 59
	20	15 - 26	6 - 34



Tüdőrák



A nyugati országokban a rosszindulatú betegség okozta halálozást tekintve a vezető helyet foglalja el mindkét nemben. A túlélés főként a szövettani típustól és a betegség stádiumától függ. Szövettani osztályozásukat tekintve a tüdőrákok két csoportba sorolhatók: kis-sejtes (SCLC) és nem kis-sejtes (NSCLC) tüdőrákok.

A kis-sejtes tüdőrák nagyon agresszív betegség, a tüdőrákok kb. 20%-át teszi ki. Kezelés nélkül a túlélési idő mindössze 3 - 4 hónap. A 80%-os túlélés kombinált kemoterápiával kiterjedt betegség esetén átlagosan 8 - 11 hónap, nem kiterjedt stádiumban (limited disease, LD) 14 - 16 hónap. Az NSCLC három fő szövettani csoportba sorolható: squamosus sejtes carcinoma (SCC), adenocarcinoma (AC) és nagysejtes carcinoma (LC). Csak a radikális sebészi beavatkozás kuratív, melynek túlélési esélyei főként a tumor stádiumától függenek. Vezető centrumokban az ötéves túlélési arány az I. stádiumban 70 - 75%, II. stádiumban 40%, III. stádiumban (lokálisan kiterjedt betegség) 20%. Sajnos a betegek 70%-a a diagnózis felállításakor lokálisan kiterjedt (IIIA/B) vagy metasztázisos (IV) stádiumban van, amikor a lehetőség a kemo- vagy radioterápiára vagy a kettő kombinációjára korlátozódik.

Ebben a betegségcsoportban a tumor markereknek monitorozási és prognosztikai értékük mellett differenciáldiagnosztikai szerepük is lehet: az NSE elsősorban SCLC esetén, a CYFRA 21-1 NSCLC esetén, az SCC squamosus sejtes rákban emelkedik meg. Monitorozáshoz javasolt kombinációk: SCLC: NSE, TPA; NSCLC: CYFRA 21-1, CEA.

NSE

Élettani adatok

Az enolázok glikolitikus enzimek, melyek háromféle alegység (α , β , γ) közül valamelyik kettő összekapcsolódása révén keletkeznek. A γ alegységet tartalmazó formákat (a $\gamma\gamma$ homodimer és az $\alpha\gamma$ heterodimer) nevezik neuron-specifikus enoláznak (NSE). Az NSE nagy koncentrációban van jelen a neuronokban és neuroendokrin sejtekben. Ugyancsak emelkedett a szintje neuro-endokrin eredetű malignus tumorokban (neuroblastoma, kis-sejtes tüdőrák).

Vörösvértestekben koncentrációja jelentősen magasabb, mint a szérumban, így az alvadás megtörténte után (kb. 30 perc) a szérumot azonnal szeparálni kell az alakos elemektől, különben nem beteg egyénekben is emelkedett értéket kapunk.

Klinikai használat

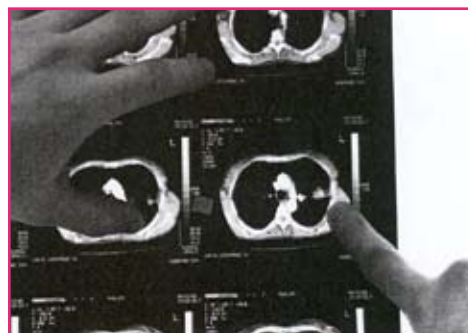
Az NSE elsősorban a kis-sejtes tüdőrák és a neuroblastoma monitorozására használatos tumor marker. Egy nagy multicentrikus tanulmány adatai szerint, melyben 20 ország vett részt és 2000 beteg adatait vizsgálták, az SCLC diagnózisának felállításakor a betegek 68%-ában fordult elő emelkedett szérum NSE érték, kiterjedt betegség esetén ez az arány 98% volt. SCLC esetén az NSE prognosztikai értéke jelentős. Minden 5 $\mu\text{g/l}$ -es koncentrációemelkedés a túlélési medián 10%-os csökkenését jelenti.

Összefoglalva az NSE klinikai használata:

- neuroblastoma, kis-sejtes tüdőrák (SCLC) nyomon követése
- stroke prognosztika

A szérumkoncentráció emelkedik:

- neuroblastoma
- neuroblastoma hatásos citosztatikus kezelését követő 48 órán belül
- SCLC
- stroke-ot követő emelkedése rossz prognózisra utal



Referencia tartomány (cut-off érték):

< 12,5 ng/ml (azaz <12,5 µg/l; 100 egészséges véradó 95. percentilise)

Preanalitikai követelmények

A paraméter neve	Beteg előkészítés	A levétel módja	Minimális térfogat (µl)		Javasolt levételi időpont (h)	Tárolás, szállítás
			Szérum/ plazma	Teljes vér		
NSE	Éhgyomri mintavétel javasolt	kizárólag adalékot nem tartalmazó csőbe	225	600	6 - 11	<i>teljes vér</i> szobahőn: 30 min.; <i>szérum/plazma</i> szobahőn: 30 min.; 2-8 °C-on: 24 óra; <-20 °C: 30 nap hemolízis jelentősen felfelé torzít!

Analitikai követelmények

Variabilitás adatok (EGTM alapján):

Paraméter neve	% biológiai variabilitás		% elfogadható maximális		
	Intraindividuális	interindividuális	pontatlanság	torzítás	totál hiba
NSE	Nincs elég irodalmi adat	Nincs elég irodalmi adat	10,0	10,0	Nincs elég irodalmi adat

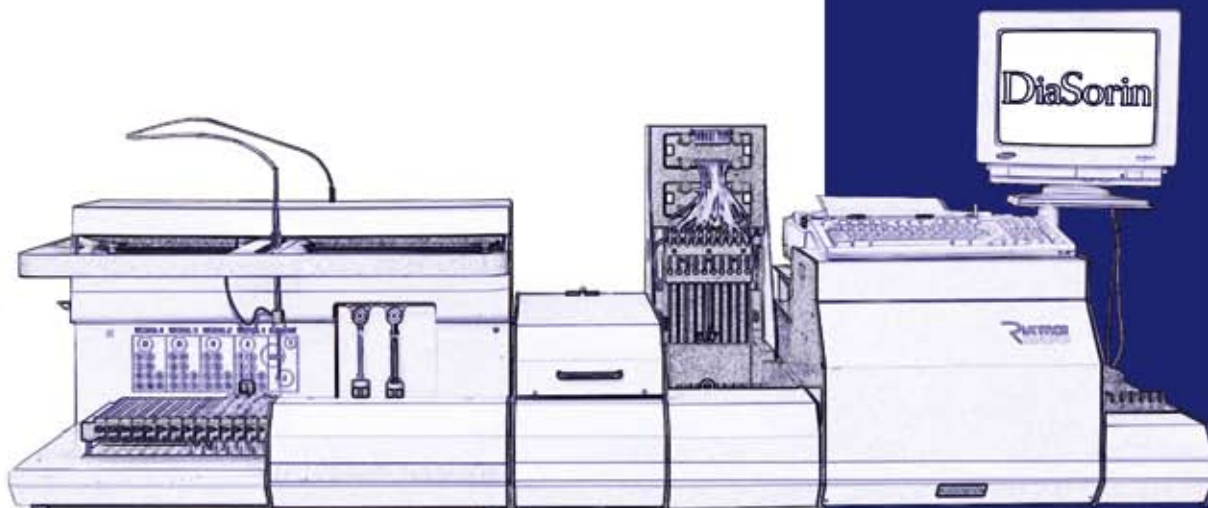
A jánlás (fenti max. pontatlanság)

Paraméter neve	Cut-off érték (µg/l)	95%-os analitikai konfidencia intervallum (µg/l)	95%-os diagnosztikai konfidencia intervallum (µg/l)
NSE	12,5	9,0 - 16,0	-



DIASORIN Tumormarker IRMA készletek analitikai adatai

Paraméter neve	Cikkszám	Kiszerezés (teszt)	Cut-off érték	Mérés tartomány	Analitikai érzékenység	Intra-assay CV%	Inter-assay CV%
CA 125	R0053	50 CT	35 U/ml	1 - 500 U/ml	1 U/ml	< 6	< 8
CA 15-3	R0054	50 CT	30 U/ml	2 - 300 U/ml	2 U/ml	< 3	< 5
CA 19-9	R0055	50 CT	37U/ml	3 - 240 U/ml	3 U/ml	< 6	< 9
CA 72-4	R0056	50 CT	4 U/ml	3 - 100 U/ml	3 U/ml	< 3	< 9
TPA-M	324.121	100 CB	75 U/l	15 - 4000 U/l	15 U/l	< 5	< 7
NSE	324.560	50 CT	12,5 ng/ml	0,5 - 200 ng/ml	0,5 ng/ml	< 4	< 8



**RIA-MAT
280**

**Az egyetlen teljesen automata analizátor
radioaktív izotópos jelölésű immunkémiai
mérésekhez!**



Laborexpert Kft.
2049 Diósd, Álmos fejedelem utca 27.
Tel: (06-1) 424-0960
Fax: (06-1) 226-2064
www.laborexpert.hu
e-mail: info@laborexpert.hu