

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Tumorové markery ženské pohlavní soustavy

Tereza Mayerová

Bakalářská práce

2021

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Tumor Markers of the Female Reproductive System

Tereza Mayerová

Bachelor thesis

2021

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tereza Mayerová**
Osobní číslo: **C18258**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Tumorové markery ženské pohlavní soustavy**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se tumorových markerů.
2. V první části stručně popsat základné biochemické rozdělení tumorových markerů.
3. Druhou část věnovat jejich průkazu v krvi nebo tkáních.
4. V poslední části se zaměřit na onkomarkry v gynekologické praxi, hlavně u rakoviny vaječníků, vejcovodů, dělohy, endometria a děložního hrdla.
5. V závěru popsat incidenci zhoubných nádorů reprodukčních pánevních orgánů v České republice.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

LS.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Tuto práci s názvem Tumorové markery ženské pohlavní soustavy jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 13. 7. 2021

Tereza Mayerová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Kataríně Svrčkové Ph.D. za její odborné vedení, vstřícnost a trpělivost. Poděkování také patří mé rodině, partnerovi a v neposlední řadě přátelům za podporu během studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá biomarkery karcinomu ženského pohlavního ústrojí. V práci je popsáno biochemické rozdělení tumorových markerů, jejich stručná charakteristika a průkaz v krvi. Dále jsou zde stručně shrnuty onkomarkery v klinické praxi, převážně biomarkery rakoviny vaječníků, vejcovodů, dělohy, endometria a hrdla děložního. V poslední části této práce je vyhodnocení incidence a mortality zhoubných nádorů ženské pohlavní soustavy v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

tumorové markery; rakovina; ženská pohlavní soustava; diagnostika

TITLE

Tumor Markers of the Female Reproductive System

ANOTATION

In this bachelor thesis, information about the tumor markers of the female reproductive system is described. Tumor markers are divided according to their biochemical structure and knowledge of their properties and methods of blood detection is provided. Oncomarkers used in clinical practice with a focus on biomarkers that appear during ovary, fallopian tube, uterus, endometrium and cervix cancer are listed and described. The incidence and mortality of female tumors of the reproductive system in the Czech Republic are evaluated.

KEYWORDS

tumormarkers; cancer; female reproductive system; diagnostics

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Anatomie ženské pohlavní soustavy	28
Obrázek 2 Anatomie ženské pohlavní soustavy	28
Obrázek 3: Incidence a mortalita zhoubného nádoru vaječníku	35
Obrázek 4: Incidence a mortalita zhoubného nádoru dělohy	36
Obrázek 5 Incidence a mortalita zhoubného nádoru děložního hrdla	37

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Nádorové markery užívané při screeningu či sledování	30
Tabulka 2 Riziko recidivy onemocnění v závislosti na stádiu	30

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AFP	Alfa-fetoprotein
CA	Rakovinový antigen (Cancer antigen)
CEA	Karcinoembryonální antigen (Carcinoembryolic antigen)
EIA	Enzymová imunoanalýza
ELISA	Enzymově vázaný imunosorbentový test
FIA	Fluorescenční imunoanalýza
HE4	Lidský nadvarlatový protein 4 (Human Epidermidis Protein 4)
hCG	Lidský choriový gonadotropin
HPV	Lidský papilomavirus
IRMA	Imunoradiometrická analýza
LASA	Kyselina sialová asociovaná s lipidy
LDH	Laktát dehydrogenáza
LOCI	Luminiscenční metoda s využitím kyslíku (Luminescent Oxygen Channeling Assay)
RIA	Radioimunoanalýza
ROCA	Algoritmus rizika ovariálního karcinomu (Risk of Ovarian Cancer Algorithm)
ROMA	Algoritmus rizika malignity ovariálního karcinomu (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)
SCCA	Antigen karcinomu dlaždicových buněk
TPA	Tkáňový polypeptidový antigen

OBSAH

ÚVOD	12
1 Tumorové markery	13
1.1 Vlastnosti ideálního tumorového markeru	14
1.2 Dělení tumorových markerů a jejich biologická funkce	14
1.3 Onkofetální antigeny	15
1.3.1 Alfa-fetoprotein	15
1.3.2 Karcinoembryonální antigen	16
1.3.3 Lidský choriový gonadotropin	18
1.3.4 Rakovinový antigen 125.....	18
1.3.5 Rakovinový antigen 19-9	19
1.3.6 Rakovinový antigen 15-3	20
1.3.7 Rakovinový antigen 72-4	20
1.3.8 Lidský nadvarlatový protein 4.....	21
1.4 Tkáňově a orgánově specifické antigeny	22
1.4.1 Tkáňový polypeptidový antigen	22
1.4.2 Fragment cytokreatinu 21-1	23
1.4.3 Antigen karcinomu dlaždicových buněk.....	23
1.5 Nespecifické antigeny	24
1.5.1 Laktátdehydrogenáza.....	24
1.5.2 Kyselina sialová asociovaná s lipidy.....	25
1.6 Metody stanovení tumormarkerů	25
2 Tumorové markery v gynekologické praxi	28
2.1 Vaječníky	29
2.2 Vejcovody	31
2.3 Děloha a endometrium	31
2.4 Děložní hrdlo.....	32

3	Incidence zhoubných nádorů v České republice	34
3.1	Zhoubné nádory vaječníků.....	34
3.2	Zhoubné nádory dělohy.....	35
3.3	Zhoubné nádory děložního hrdla	36
4	ZÁVĚR.....	38
5	POUŽITÁ LITERATURA.....	39

ÚVOD

V incidenci zhoubných nádorů reprodukčních pánevních orgánů obsazuje Česká republika stabilně nepříznivá přední místa ve světových tabulkách. V současné době se tedy kladou vysoké nároky na včasné detekování a diagnostiku nádorových onemocnění, proto dochází k podrobnějšímu zkoumání a vyšetřování tzv. tumorových markerů nebo onkomarkerů. Některé z nich mohou být orgánově specifické a jiné mohou být specifické pro více druhů tkání a musí se dále prokazovat jejich původ.

Zhoubné nádory lze charakterizovat jako nekontrolovatelný růst buněk na úkor okolní tkáně. Nádorové buňky mohou vytvářet tzv. metastázy, což jsou druhotná ložiska nádorového onemocnění, kdy jsou nádorové buňky zanesené tělními tekutinami do cílového orgánu. V důsledku těchto šířících se metastáz může dojít k systémovému kolapsu vedoucímu ke smrti. Postup tumorové transformace se v jednotlivých případech odlišuje, ale nádorová tkáň vždy vykazuje některé shodné charakteristiky, jako jsou autonomie v produkci růstových signálů, snížená citlivost k inhibičním růstovým signálům, významná angiogeneze, porucha reparace DNA, schopnost invazivity a metastázování a v neposlední řadě také bezprahový replikační potenciál.

Nekontrolovatelný růst je výsledkem selhání regulace uvnitř buňky. Jde o postižení dvou hlavních kritických dějů, které ovlivňují tkáňovou homeostázu, je to apoptóza a buněčný cyklus. Nádorové bujení je charakteristické zvýšením rychlosti buněčného cyklu a rezistencí k zahájení apoptózy. Mutace způsobí, že nekontrolovatelné dělení a další pochody se buňce zdají normální a autonomní. Mutace vznikají působením exogenních vlivů (fyzikální, chemické a biologické), ale i endogenních pochodů (chyby při replikaci DNA).

1 Tumorové markery

Tumorové markery se v onkologii používají celá desetiletí. Jsou látky, díky kterým můžeme pozorovat patologické procesy, mohou sloužit k pozorování průběhu choroby, k identifikování jejího pozastavení či vymizení, ke sledování účinnosti léčby, ale také mohou poukázat na návrat onemocnění. [1-3]

Ve srovnání se zavedenými vyšetřeními, jako je mamografie, ultrazvuk, nebo třeba Papanicolaouův test, mají nádorové markery při diagnostice praktické výhody. Mezi tyto výhody patří jejich snadná detekovatelnost v krvi či moči, což minimalizuje nepříjemnosti spojené s odběrem. Další nespornou výhodou je, že je možné markery vyšetřovat pomocí automatických analyzátorů, které mohou zpracovat velké množství vzorků v krátkém čase. V neposlední řadě je stanovení relativně levné ve srovnání s radiologickými, histologickými a endoskopickými postupy. [2, 4]

Doposud nebyl objeven žádný univerzální tumorový marker, protože jejich specifita a senzitivita nejsou vždy jednoznačné. Často byla prokázána i špatná přesnost a účinnost, zejména u nejběžnějších druhů rakoviny. Znamená to, že nezvýšená koncentrace markeru neznamena nepřítomnost maligního onemocnění. Naopak ani pozitivní výsledek screeningu nutně neznamena zhoubný nádor. Tyto nevýhody vylučují použití sérových markerů pro primární diagnostiku rakoviny. Z tohoto důvodu jsou biomarkery používány hlavně jako prognostické a prediktivní. Prognostické markery poskytují informace o pravděpodobném výsledku po ukončení léčby. Takové markery mohou pomoci s určením léčby tak, aby nedošlo k přehnaně či naopak nedostatečně agresivní léčbě. Prediktivní markery mohou identifikovat optimální dávku léku a předvídat toxicitu. Měření prediktivních markerů, které mohou pomoci snížit toxicitu a zvýšit tím účinnost léčiva, zlepšují kvalitu života pacientů. [1-4]

Jedním z nejčastějších použití onkomarkerů v současné době je sledování pacientů po operaci. V některých případech mohou sérové hladiny markerů předpovědět přítomnost metastatického onemocnění. Předpokládá se, že včasné odhalení rekurentního či metastatického nálezu a následné zahájení léčby zvyšuje šanci na vyléčení. [2, 5]

1.1 Vlastnosti ideálního tumorového markeru

Mnohé onkomarkery jsou detekovatelné při různých diagnózách, tedy nejsou zcela specifické pro určité nádorové bujení konkrétní tkáně. Klade se důraz na hledání ideálního onkomarkeru, který by splňoval všechny důležité aspekty pro diagnostiku. Ideální onkomarker by měl být produkován pouze při výskytu maligního onemocnění a měl by být dostatečně orgánově specifický. Neměl by být detekovatelný u zdravých lidí nebo při nezhoubných diagnózách. Pro snadnou detekci by se měl vyskytovat ve vysokých koncentracích v biologických tekutinách už v prvopočátku onemocnění. Například nádorové markery lokalizované na povrchu buněčných membrán se uvolňují do krve až při působení nekrotických procesů, dochází tedy k jejich vylučování až při pokročilém stadiu maligního onemocnění. [1, 3, 5]

Jeho koncentrace by měla odpovídat velikosti nádoru, stádiu onemocnění a klinickému průběhu. Ideální tumorový marker by měl určovat i prognózu či účinnost terapie. Získané hodnoty tohoto markeru a návrat hodnot k normě by určoval vymizení nádoru, a tedy i vyléčení. Ideální nádorový marker musí splňovat 100% orgánovou specifitu a senzitivitu. Tento marker by správně pozitivně identifikoval všechny pacienty s maligním nálezem a správně by i vyloučil onemocnění u lidí s negativní hodnotou markeru. [1]

V klinické praxi není momentálně žádný nádorový marker, který by splňoval všechna kritéria pro ideální marker, proto dochází k detekci několika markerů současně. Při diagnostice jsou tedy voleny tumorové markery hlavní, vedlejší a doplňkové, jejichž vzájemná specifita a senzitivita se překrývá a díky tomu je diagnóza stanovena přesněji.

1.2 Dělení tumorových markerů a jejich biologická funkce

Tumorové markery jsou proteiny nebo enzymy tvořené nádorovými buňkami. Můžeme je dělit různě, například podle toho, kde vznikli nebo kde jsou detekovány. Pokud se marker nachází ve tkáni zhoubného nádoru, jedná se o celulární tumormarker. V případě, že je možné marker detekovat v tělesných tekutinách, označujeme ho jako humorální marker. Nádorové markery také dělíme podle jejich původu. Marker, který je produkován samotným nádorem nazýváme s nádorem asociovaný. Indukované onkomarkery jsou ty, které jsou produkovány jinými tkáněmi jako odpověď na maligní změny v těle. Nádorové markery rozlišujeme i na základě jejich biologické funkce.

Většina markerů patří do skupiny onkofetálních antigenů. Další důležitou skupinou jsou enzymy. Tyto enzymy katalyzují biochemické reakce probíhající v organismu. Některé napomáhají při glykolýze, jiné patří do skupiny transferáz nebo hydroláz. Velká většina těchto enzymů je produkována během vývoje plodu, ale je i nedílnou součástí tkání zdravých dospělých. Pokud dojde k rozvoji maligního onemocnění organismu v některé z tkání, kde je tento enzym fyziologicky produkován, dochází k nárůstu produkce a k následné zvýšené koncentraci enzymu v tělesných tekutinách. [1, 5]

Tumorový marker může být i hormon, fragment či podjednotka imunoglobulinů nebo glykoproteinů. Funkci onkomarkeru může zastávat i fragment cytokreatinu, receptory, přímo cirkulující buňky nádoru či epitelové tkáně, nebo fragmenty nukleových kyselin. Mimo tyto cirkulující látky, které jsou detekovatelné v tělesných tekutinách, můžeme použít jako ukazatel i některé genetické abnormality, a to přímo detekci somatických mutací v DNA tumoru, nové genetické změny v maligní buňce nebo detekci vážných mutací v tumor supresorových genech (například p53). [2, 5]

1.3 Onkofetální antigeny

Jsou to látky tvořené ve fetálním období plodu placentou. V těle se tvoří jen v těhotenství, fyziologicky jsou tvořeny u zdravých osob pouze v malé míře. Pokud jsou detekovány ve vyšším množství i mimo těhotenství, pravděpodobně se jedná o patologický nález, protože během maligního onemocnění dojde k obnovení jejich produkce. Nejčastěji se jedná o diferenciací antigeny, které jsou přítomné na povrchu membrán diferencujících se embryonálních a později i fetálních buněk. Některé z těchto onkofetálních antigenů fungují jako hormony, jiné jsou prostředníky pro transport biologicky důležitých látek. [1, 5, 6]

1.3.1 Alfa-fetoprotein

Jedná se o specifický fetální alfa globulin glykoproteinového charakteru, který byl objeven v roce 1963, strukturně se velmi podobá albuminu. Molekulová hmotnost alfa-fetoproteinu (AFP) dosahuje přibližně 69 kDa. Poločas rozpadu je poměrně krátký, jedná se přibližně o 5 dní. Tento onkofetální glykoprotein je produkován v embryonálním žloutkovém vaku a ve fetálních játrech. Jeho produkce začíná přibližně 10. dnem od oplození a jeho produkce vrcholí asi 30. týden těhotenství. Do séra matky přechází přes placentu a slouží jako důležitý ukazatel fyziologického vývoje plodu, je důležitý pro vyhledávání vrozených chorob plodu, jako je Downův syndrom, poruchy nervové trubice

a další. Ve zdravém dospělém organismu je jeho produkce omezena na minimální množství. Biologická funkce u dospělých není známa. [1, 7]

Zvýšené hodnoty pozorujeme u pacientů s primárním karcinomem jater, ale také se vyskytují u pacientů s nádory germinativního původu, zejména u nádorů žloutkového vaku ovarií a nádorů varlat. AFP z nádorů poměrně rychle a snadně proniká do cirkulace. Alfa fetoprotein je produkován při maligní transformaci buněk, kde byl v určité fázi produkován fyziologicky. Jeho zvýšené hodnoty pozorujeme asi u 70 % pacientů. Nejčastěji je využíván k monitorování průběhu onemocnění. U ovariálních a testikulárních nádorů je vysoká senzitivita, u čistých embryonálních nádorů a nádorů žloutkového vaku dosahuje až 80 %. Fetoprotein z hepatoblastů a fetoprotein z buněk žloutkového vaku se liší složením postranního sacharidového řetězce. To se projevuje i různou afinitou k některým lektinům, což lze použít pro diferenciální diagnostiku. [1, 5, 8, 9]

Nejběžnější falešnou pozitivitou AFP jsou akutní nebo chronické poruchy jater, včetně cirhózy, toxického poškození jater, ale také hepatitida. V těchto případech je zvýšení obvykle mírné. Razantní zvýšení zaznamenáváme u virové hepatitidy kojenců, toto je vysvětlováno tím, že hepatotropní viry nabudí zvýšenou produkci fetoproteinu v ostrůvcích jaterních buněk. Také regenerující jaterní tkáň se vyznačuje vyšší produkcí fetoproteinu. Neobvykle zvýšené hodnoty jsou také spojené s těhotenstvím zejména, pokud se jedná o těhotenství komplikované vadou míchy nebo jinými abnormalitami [2, 7, 9]

Alfafetoprotein je obvykle stanovován spolu s HCG (lidský choriový gonadotropin), a to proto, že tyto dva markery jsou citlivými indikátory onemocnění zárodečných buněk. Mohou stanovit, zda je onemocnění stabilní nebo se zhoršuje. [4]

1.3.2 Karcinoembryonální antigen

Karcinoembryonální antigen (CEA) je glykoprotein s molekulovou hmotností okolo 200 kDa, který lze prokázat na povrchu membrán epitelových buněk, a to hlavně trávicího ústrojí a bronchů. Původně složil hlavně jako marker kolorektálního karcinomu. Brzy se však ukázalo, že je zvýšen i u dalších nádorů trávicího traktu, a i karcinomů ženského pohlavního ústrojí. Je nadměrně exprimován v široké škále druhů nádorů a několik studií uvádí jeho expresi v prekancerózních lézích děložního hrdla, zejména u cervikálních adenokarcinomů. Fyziologicky je nejvíce produkován ve vyvíjejícím se

plodu, s maximální produkcí kolem 32. týdne těhotenství, kde je součástí povrchu buněčných membrán. Ve třetím trimestru produkce postupně klesá a u novorozenců jsou detekována pouze stopová množství. Prostup přes placentu do těla matky je minimální, z testovaných těhotných žen byl CEA detekován v krvi u zhruba 5 %. U dospělých je produkován jen ve velice omezeném množství epiteliálními buňkami bronchů, prsní žlázy a trávicího ústrojí. Degradace CEA probíhá v játrech a je vylučován ledvinami. [1, 9-11]

Hlavní patologické zvýšení CEA je spojeno s již zmíněnými karcinomy tlustého střeva a konečníku, zvýšené hodnoty pozorujeme u pacientů s karcinomem žaludku, pankreatu a žlučových cest. Kromě trávicího traktu je zvýšen u karcinomu plic, močového měchýře a štítné žlázy. [1, 12]

Z karcinomů ženské pohlavní soustavy se CEA vyskytuje asi u 40 % pacientek s karcinomem ovaria, jeho přítomnost můžeme dokázat u asi 80 % mucinózních cystadenokarcinomů, u serózních cystadekarcinomů jeho produkci nezaznamenáváme. Z dalších nádorů ženské pohlavní soustavy pozorujeme zvýšenou produkci například u více než 70 % karcinomů děložního hrdla a v necelé polovině karcinomů endometria. Klinicky významný se ukazuje i u prekancerózních onemocnění prsu a vulvy. Mezi nenádorové stavy spojené se zvýšenými hladinami CEA patří kouření, zánětlivá onemocnění plic nebo střev, pankreatitida, obstrukce žlučových cest, ale také cirhóza či chronická hepatitida. [1, 2, 11, 12]

Patologická hodnota CEA v séru ukazuje s vysokou pravděpodobností na výskyt zhoubného nádoru, ale negativní výsledek malignitu nevylučuje. Díky hodnotě CEA můžeme předpovědět, zda se jedná o onemocnění časně nebo již pokročilé. Zvýšení CEA se objevuje až v pozdějších stádiích nádorového onemocnění, nehodí se proto pro screening. Hodnota CEA by měla být tedy stanovována až po potvrzení malignity. [1, 2, 9, 13]

Karcinoembryonální antigen slouží jako dobrý prognostický ukazatel, proto by měli být jeho hodnoty měřeny každé 2 až 3 měsíce po dobu nejméně 3 let po stanovení diagnózy. Dokáže včas ukázat na recidivu onemocnění. Bohužel chybí jasně dané zvýšení hodnot, které by byli klinicky významné k prohlášení recidivy onemocnění. Kombinace stanovení sérových hodnot CEA a CA 125 by mohlo být klíčovým předoperačním vyšetřením, které by dokázalo poukázat na špatnou prognózu pacienta již v raném stádiu a podle toho dále volit léčbu. [4, 12, 13]

1.3.3 Lidský choriový gonadotropin

Choriový gonadotropin (HCG) je glykoprotein, jehož molekula má hmotnost 38 kDa. Jedná se o látku, která byla v roce 1928 detekována v moči těhotných žen, HCG je strukturou alfa podjednotky a funkcí podobný luteinizačnímu hormonu. Aby se zabránilo zkřížené reakci s luteinizačním hormonem, používá se v praxi beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu (β -HCG), který má dostatečně odlišnou strukturu a určuje biologickou specifitu hormonu. [1, 2]

Choriový gonadotropin je za normálních okolností produkován placentou. Jeho úkolem je v prvních týdnech těhotenství udržovat žluté tělísko, podílí se na tvorbě estrogeneru a progesteronu. Zvýšené hodnoty jsou nejčastěji spojené s těhotenstvím, nádory zárodečných buněk a gestačními trofoblastickými nádory. V případě, že dojde k vyloučení těhotenství, jsou prakticky jediným zdrojem zvýšených hodnot maligní onemocnění. [1, 6]

Lidský choriový gonadotropin je nejčastěji stanovován pro zjištění gravidity, protože se začíná tvořit po početí. V onkologii se využívá stanovení volné beta jednotky, zvýšené hodnoty poukazují na nádory varlat, ovarií či choriokarcinomu. Bohužel HCG není vhodný pro primární diagnostiku, ale pomocí hodnot lze potvrdit histologický typ, ale lze také určit přibližné stádium onemocnění. Zvýšená hladina β -HCG v séru téměř ihned poukazuje na rakovinu v oblasti ženských pohlavních orgánů, a to zejména rakovinu vaječnicků, děložního čípku a karcinom endometria. [6, 14, 15]

Jak alfafetoprotein, tak i lidský choriový gonadotropin hrají klíčovou roli v léčbě pacientů s tumory zárodečných buněk. Hladina AFP a β -HCG je zvýšena až u 85 % pacientů s tímto onemocněním. Bohužel jsou jejich hladiny zvýšeny jen asi u 20 % pacientů v prvním stádiu onemocnění, výrazné zvýšení těchto markerů je spojeno s poměrně malým počtem chorobných stavů. Sledování hladin AFP a HCG je nezbytně nutné při monitorování odpovědi na léčbu, pacienti s hodnotami, které neklesají podle očekávání, mají výrazně horší prognózu. Současné stanovení zvýšených hodnot AFP a HCG je často prvním důkazem recidivy nádoru. [2, 16]

1.3.4 Rakovinový antigen 125

Jedná se o početnou skupinu glykoproteinů mucinózního charakteru, kdy značka CA je zkratkou pojmu „carbohydrate, cancer či carcinoma antigen“, česky je můžeme

nazývat jako rakovinový antigen. Číslo za touto značkou pak značí číslo šarže nejlhodnější monoklonální protilátky. [9, 17]

V roce 1981 byla imunizována myš buňkami lidského epitelového karcinomu ovaria. Touto imunizací vznikla protilátka OC 125. Pomocí této protilátky bylo možné detekovat antigen CA 125, který má molekulovou hmotnost větší než 500 kDa. U plodu je produkován v povrchovém epitelu coelomového původu. Tento epitel lemuje tělesné dutiny a obklopuje vaječníky. Můžeme ho zjistit v endometriu, endocervixu, vejcovodu, perikardu a peritoneu. Velmi důležité pro diagnostiku je, že se nenachází v ovarích zdravých žen. [1, 2]

Jedná se o nejdůležitější marker nádorů vaječníků a má omezenou specifitu při včasném odhalení rakoviny vaječníků. Toto měření není v raných fázích ovariálního karcinomu příliš citlivé. Hladiny CA 125 jsou zvýšené přibližně u 85 % žen s karcinomem, ale pouze u 23 až 50 % žen s onemocněním v prvním stupni. Z tohoto důvodu dochází ke snaze najít další nové biomarkery k zlepšení včasné diagnostiky rakoviny vaječníků. Po definitivní léčbě rakoviny je doporučeno sledování hodnot tohoto markeru. Zvýšené hodnoty CA 125 téměř vždy znamenají recidivu onemocnění. Mnohé studie také poukazují na zvyšující se citlivost a specifitu u postmenopauzálních žen. [2, 12, 17, 18]

Zvýšené hladiny v séru lze pozorovat za dalších fyziologických nebo patologických stavů, jako je těhotenství, menstruace či endometrióza, ale také při zánětlivých onemocněních pobřišnice. Sérové hladiny CA 125 jsou často měřeny pro vyloučení maligního nádoru při pozorování ovariálních cyst. [17].

Zatímco hodnoty CA 125 se mění v závislosti na menstruačním cyklu, nejsou ovlivněny hormonální antikoncepcí, které kombinují estrogen a progestin. [17]

1.3.5 Rakovinový antigen 19-9

Jedná se o monoklonální protilátku, která byla objevena v roce 1979 imunizací myši buňkami lidského karcinomu tlustého střeva. Je to glykolipid s výskytem ve tkáních nebo mucin v séru. Jeho molekulová hmotnost je 36 kDa. Tento glykolipid patří do skupiny onkofetálních antigenů, protože je produkován plodem v pohárkových buňkách tenkého střeva, v epitelu výstelky pankreatu či žlučových cest. Jeho produkce u dospělých jedinců je omezena na stopové množství, a to zejména v epiteliálních buňkách pankreatu, žlučníku, žaludku a plicních bronchů a v těchto tkáních je také detekovatelný při

nemaligních onemocněních. U maligních onemocněních je markerem první volby u karcinomů pankreatu, žaludku, žlučníku a u mucinózních karcinomů ovarií. Výskyt CA 19-9 velmi souvisí s Lewis determinantou krevní skupiny. Odhaduje se, že přibližně 5 % populace s vzácnou krevní skupinou Lewis (a-, b-), není schopno tento antigen produkovat. [1, 2, 6, 11]

Použití CA 19-9 je omezené, antigen není příliš vhodný pro screening, protože není úspěšný při detekci správně pozitivních výsledků. Hladiny CA 19-9, které jsou nad 1000 jednotek na mililitr, mohou předpovídat přítomnost metastatického onemocnění. Stanovení je dobré doplnit o stanovení CEA nebo TPA, které pomohou zvýšit senzitivitu i specifitu [1, 2]. Stanovení hladin CA 19-9, CEA a LDH může být užitečné při předoperační diagnostice ovariálních neoplazmat, která souvisí s endometriózou. Pro tuto diagnostiku je také využíváno stanovení hladiny CA 125. [19]

1.3.6 Rakovinový antigen 15-3

Jedná se o glykoprotein s poměrně vysokou molekulovou hmotností 30 až 45 kDa a je nazýván rovněž MUC1 (mucin 1). Je tvořen u plodu v epitelu průdušek a jater, kde je jeho funkcí pravděpodobně ochrana epiteliálních struktur, fyziologicky se tedy vyskytuje u těhotných žen, ale u dospělých je také syntetizován v epiteliálních buňkách vývodu mléčných žláz a bronchů plic. Nejedná se o orgánově specifický nádorový marker, zvýšené hodnoty jsou pozorovatelné u nádoru trávicího ústrojí, u karcinomů prostaty, vaječníků či děložního hrdla nebo dělohy. Cenným markerem je pro maligní nádory prsu a karcinomy vaječníků. [1, 6, 12]

Tento nádorový marker je využíván velmi málo, protože jeho senzitivita i specifita je velmi nízká, ke screeningu se nepoužívá vůbec. Je využíván hlavně pro monitorování léčby a k včasnému odhalení recidivy, protože zjištěná koncentrace se shoduje se stádiem onemocnění. [1, 6, 12]

Rakovinový antigen 15-3 je falešně pozitivní u benigních onemocnění prsu, jako jsou neoplazie nebo léze bez přítomnosti maligních buněk, dále pak u onemocnění trávicího ústrojí, u jaterní cirhózy či u chronické bronchitidy a pneumonie. [6]

1.3.7 Rakovinový antigen 72-4

Rakovinový antigen 72-4, (CA 72-4), je glykoprotein, jehož molekulová hmotnost dosahuje 1000 kDa. Patří do skupiny onkofetálních antigenů produkovaných plodem, je označován také jako tumor asociovaný glykoprotein (TAG 72). Jeho produkce probíhá

v pankreatu, jícnu a také žaludku. U dospělých jedinců se nachází ve stopovém množství ve tkáních pohlavních orgánů, ale také v gastrointestinálním traktu. Vysoké hodnoty pozorujeme u nádorů pankreatu či žaludku. Je možné ho detekovat u maligních nádorů vaječnicků, které neprodukují CA 125 ani HE4 [1, 6, 20]

Rakovinový antigen 72-4 je využíván hlavně pro monitorování léčby maligních nádorů hlavně žaludku, pankreatu, ale také mléčné žlázy a některých druhů nádorů vaječnicků. Není vhodný pro screening ani pro primární diagnostiku, sice má vysokou specifitu, ale je poměrně málo senzitivní, jeho hodnoty neodpovídají ani velikosti nádoru. Je využíván hlavně v kombinaci s jinými nádorovými markery. V případě sledování průběhu onemocnění se používá u karcinomu ovarií v kombinaci s CA 125 či HE4, kdy se jeho specifita zvyšuje. [6, 21, 22]

Bohužel jeho hodnoty vychází poměrně vysoké u benigních onemocnění, což je poměrně velká nevýhoda. Zvýšená koncentrace se objevuje u benigních onemocnění vaječnicků, onemocnění prsu, zánětlivých onemocnění zažívacího traktu, ale také při jaterní cirhóze a dalších. Interpretace výsledků nádorových markerů je obtížná, protože například CA 125 se liší v závislosti na menstruačním cyklu, ale to se netýká CA 72-4, který cyklem ani těhotenstvím ovlivňován není. Není známa užitečnost CA 72-4 pro diferenciální diagnostiku rakoviny vaječnicků. [1, 6, 21, 22]

1.3.8 Lidský nadvarlatový protein 4

Lidský nadvarlatový protein 4 (Human Epididymis Protein 4), dále jen HE4, je relativně nový marker, který byl označen za poměrně spolehlivý onkomarker pro detekci zhoubných nádorů vaječnicků. Je hodnocen jako jeden z nejslibnějších nádorových markerů, které byly nově identifikovány. Jeho nesporná výhoda je, že rozlišuje zhoubné bujení od nezahubných změn vaječnicků. Jedná se o glykoprotein, který se skládá přibližně z 50 aminokyselin. Jeho biologická funkce nebyla dosud zcela identifikována. Původně byl detekován v epitelu distálního nadvarlete a může se podílet na dozrávání spermií. Další studie jeho přítomnost prokázali v močových cestách žen, dýchacích cestách, epitelu ledvin. Zcela chybí v gastrointestinálním traktu či nervovém systému. I přes to, že se vyskytuje v široké skupině tkání a je široce distribuován, je nadměrně tvořen pouze v patologické tkáni. [17, 18, 23, 24]

Lidský nadvarlatový protein 4 je možné diagnostikovat z krevního séra, ale také z moči, kde jsou jeho hodnoty také zvýšené. Jeho syntéza v rakovinových buňkách

probíhá v endoplazmatickém retikulu a v Golgiho aparátu. Některé studie pozorovaly, že výrazně vyšší hodnoty HE4 v séru doprovázeli maligní onemocnění. [18, 23]

Významným faktorem pro hodnocení sérových hodnot HE4 je kouření. U kuřáků byla hodnota HE4 zvýšena z 20 na 30 % ve srovnání s nekuřáky. Tato skutečnost by měla být zhodnocena v interpretaci výsledků, aby nedošlo k falešně pozitivnímu výsledku. Dalším takovýmto faktorem je i užívání perorální hormonální antikoncepce, kdy dochází naopak ke sníženým hodnotám HE4 v séru. [17]

Některé studie hodnotí lidský nadvarlatový protein 4 spolehlivějším pro diagnostiku ovariálního karcinomu než CA 125, to samé platí pro diagnostiku recidivy. Tyto studie hovoří o tom, že by se stanovení HE4 a CA 125 mělo kombinovat, protože dohromady fungují pro diagnostiku lépe, než stanovení samotného CA 125. Dojde ke zlepšení celkové senzitivity a specifity. Lidský nadvarlatový protein 4 je srovnatelně citlivý jako CA 125, ale pro diagnostiku rakoviny vaječníků je specifitější, hlavně proto, že je méně často zvýšen při benigním onemocnění. [17, 18, 20, 23, 25]

1.4 Tkáňově a orgánově specifické antigeny

1.4.1 Tkáňový polypeptidový antigen

Tkáňový polypeptidový antigen je jednořetězcový polypeptid s molekulovou hmotností okolo 45 kDa. Byl objeven v roce 1957, jeho struktura je ze 70 % shodná s cytokreatiny, přesněji jsou to fragmenty solubilních cytokreatinových podjednotek. Zatím bylo objeveno asi 20 typů těchto podjednotek. Epiteliální buňky mají charakteristické kombinace těchto podjednotek, hlavně podle histologického typu tkáně. Fyziologicky je produkován trofoblasty placenty, plic, jícnu a střev plodu. U dospělých pozorujeme nízké hodnoty TPA v prsu, plicích a orgánech gastrointestinálního traktu. Podílí se na buněčném skeletu. TPA lze detekovat v normálním a maligním epitelu děložního čípku. Doposud nebyla objevena jeho biologická funkce, jedná se o druhově nespecifický maker, který se vyskytuje při intenzivní proliferaci buněk. [1, 6, 10]

Zvýšená produkce tkáňového polypeptidového antigenu je charakteristická pro nádory epitheliálního původu, je tedy specifický pro nádory různého původu. Jeho výhodou je, že je dobrým obecným ukazatelem zvýšené proliferace buněk. Čím vyšší je stupeň zhoubného bujení, tím více TPA je detekováno. [1, 26]

1.4.2 Fragment cytokreatinu 21-1

Jedná se o polypeptid, jehož molekulová hmotnost dosahuje 40 kDa. Je to solubilní fragment cytokreatinu, označovaný jako Cyfra 21-1. Cytokreatinin 19 je významným pro indikaci rakovinných buněk a Cyfra 21-1 je fragmentem právě tohoto cytokreatinu. Výhodou Cyfra 21-1 je, že je poměrně orgánově specifický, protože se vyskytuje v buňkách epitelu skvamózního typu. Fyziologicky je detekovatelný ve tkáních plic, dělohy, trávicího ústrojí a močového měchýře. Při průběhu maligního onemocnění je pravděpodobně produkován při buněčné apoptóze jako aktivátor proteolytických enzymů kaspázy a je ukazatelem degradace maligních buněk [1, 6, 27, 28].

Fragment cytokreatinu 21-1 není vhodný pro screening ani pro primární diagnózu. Jeho hodnoty většinou odpovídají stádiu onemocnění, je vhodný ke sledování průběhu onemocnění a k monitorování úspěšné nebo neúspěšné léčby. Pokud je terapie úspěšná, Cyfra 21-1 klesá velmi rychle na normální hodnoty, ale pokud hodnota klesá pomalu, nebo je téměř na stejné úrovni, značí to neúspěšnost léčby. Markerem první volby je hlavně u nemalobuněčného karcinomu plic, u nádorů cervixu je stanovován jako doplňkový marker. Byl zaveden jako potenciální marker pro sledování různých druhů rakovinného bujení, včetně rakoviny prsu, jater, plic, štítné žlázy, ale také pro karcinom děložního čípku. [6, 27]

Falešně pozitivní je při jaterní cirhóze nebo hepatitidě, také u benigních onemocnění plic, jako je pneumonie, tuberkulóza nebo astma. Mírně zvýšené hodnoty můžeme pozorovat také u onemocnění ledvin a infekčních onemocnění. Jeho výhodou je, že není produkován při různých fázích menstruačního cyklu, endometrióze či jiných onemocnění v pánevní oblasti. [1, 6, 27]

1.4.3 Antigen karcinomu dlaždicových buněk

V roce 1977 byl v maligních epidermálních tkáních děložního hrdla objeven glykoprotein s molekulovou hmotností 48 kDa, antigen karcinomu dlaždicových buněk (SCCA). Fyziologicky je produkován epidermálními buňkami plodu a zdravých dospělých. Falešně negativní hodnoty pozorujeme u benigních onemocnění gynekologického původu, ale také u kožních onemocnění, jako je ekzém nebo psoriáza. [1, 10]

Patologické zvýšení pozorujeme hlavně při karcinomech epidermálního původu děložního hrdla, ale také vulvy či vaginy. Byl prokázán vztah mezi hladinou SCCA v séru

a hladinou intracelulárního tumorproteinu. Je produkován také u karcinomů plic, hlavy a krku. Sérová hladina SCCA se zvyšuje u 30 až 90 % pacientek, které onemocněly rakovinou děložního čípku. SCCA je poměrně vysoce citlivý a specifický pro detekování prekanceróz děložního čípku, v několika studiích je také popsána korelace koncentrace SCCA a stupněm těchto prekancerózních lézí. Hodnoty SCCA před léčbou souvisí také se stádiem a velikostí nádoru či hloubkou invaze, a tedy i klinickým výsledkem. Bylo prokázáno, že hladina SCCA před léčbou je spojena s možnou recidivou onemocnění. Podle několika studií, pacientky s vysokou hladinou SCCA před léčbou, mají daleko vyšší riziko recidivy onemocnění až úmrtí než pacientky s nízkou hodnotou sérového SCCA. [1, 10, 29, 30]

Využití SCCA ve screeningových programech může být užitečné hlavně proto, že může napomoci detekovat rakovinu děložního čípku již v neoplastickém stádiu. To vede ke včasnému zahájení léčby bez operativního zásahu a k zachování plodnosti pacientky. Je také vhodným sérovým tumorovým markerem pro sledování léčby rakoviny děložního hrdla. Pozitivním znakem SCCA je, že je v séru přítomný ve velmi nízké nebo nedetekovatelné hladině u běžné populace a zvyšuje se u vysokého procenta žen s rakovinovým bujením. [10, 29-31]

1.5 Nespecifické antigeny

1.5.1 Laktátdehydrogenáza

Laktátdehydrogenáza (LDH) je důležitý enzym v glykolýze, který je přítomný při maligních onemocněních v několika různých formách kombinovaných u různých nádorů. K produkci laktátdehydrogenázy dochází při aktivaci glykolytického metabolismu, který je nedílnou vlastností maligních buněk. Jeho patologické zvýšení je pozorovatelné při poškození tkání různého původu, jako je třeba akutní infarkt myokardu nebo toxické poškození jater, ale také při již zmíněných malignitách, jako jsou nádory ovarií, u osteosarkomu a rakoviny pankreatu, ale také u sarkomu dělohy. [1, 32]

Hladina laktátdehydrogenázy byla v některých studiích shledána lepším screeningovým tumorovým markerem pro neoplazmata ovarií, souvisejících s endometriózou v porovnání s CA 19-9 nebo CEA. Senzitivita LDH se pohybuje okolo 95 %, až u 98 % pacientů je LDH zvýšen. Užitečným markerem je LDH při diagnostice před operací právě v kombinaci s CA 19-9 a CEA, které napomáhají odlišení při diagnostice ovariálních změn souvisejících s endometriózou od jiných novotvarů

vaječnicků. Avšak laktátdehydrogenáza nemá dostatečně vysokou specifitu pro malignitu. Kdyby jeho specifita byla na tak vysoké úrovni jako senzitivita, byl by ještě důležitějším nádorovým markerem. LDH může podle některých výsledků sloužit k predikci prognózy pacientek s děložním sarkomem. [19, 33]

Panel biomarkerů kombinující AFP, HCG, LDH a CA 125 se doporučuje u pacientů s ovariálními lézemi, aby se minimalizovalo riziko vzniku malignity a případně se zachytilo maligní bujení včas. [33]

1.5.2 Kyselina sialová asociovaná s lipidy

Kyselina sialová je glycid, který je důležitou složkou buněčných membrán. Je strukturální součástí glykolipidů, glykoproteinů a také polysacharidů na povrchu buněk. Pokud dojde k poruše biosyntézy, kyselina sialová se hromadí na povrchu buněk, odkud se uvolňuje do cirkulace při jejich větším poškození. Zvýšené koncentrace pozorujeme při karcinomu vaječnicků, prostaty, močového měchýře, jícnu, prsu apod. Zvýšené hodnoty také pozorujeme u Hodgkinovy choroby, leukémie a nádorů v dutině ústní. Detekce kyseliny sialové je velmi cenným ukazatelem rakovinového bujení. [1, 34]

Kyselina sialová asociovaná s lipidy (LASA) se stanovuje hlavně pro monitoring průběhu onemocnění a během léčby, protože její diagnostická přesnost je nízká. LASA je málo specifická hlavně proto, že je součástí některých reaktantů akutní fáze, které reagují na průběh zánětlivého onemocnění v těle. [1, 35]

1.6 **Metody stanovení tumormarkerů**

V současné době jsou tumormarkery nejčastěji stanovované v séru. Pro správnou interpretaci výsledků je nutné dodržovat určité postupy a standardy, aby nedošlo k ovlivnění analytu již ve fázi před odběrem. Screeningové testy vyžadují vysokou citlivost k detekci onemocnění v rané fázi. Tyto testy musí vykazovat dostatečnou specifitu k předcházení falešné pozitivivity. Návrat tumorového markeru do fyziologických hodnot může indikovat vyléčení i přes to, že například rentgen zobrazuje přetrvávající onemocnění. Za těchto okolností je tento zbytkový nádor často neživý. Naopak hladiny nádorových markerů se mohou i po účinné léčbě zvýšit, ale toto zvýšení nemusí znamenat selhání léčby, pravděpodobně se jedná o zvýšení hodnot v důsledku buněčné lýzi. Bohužel, trvalé zvyšování hladin markerů spolu s nedostatečným klinickým zlepšením může znamenat selhání léčby. [2, 5]

Pro vyšetřování koncentrace nádorových markerů v séru jsou obvykle využívány metody imunoanalýzy, imunochemické metody, nebo se stanovuje enzymatická aktivita. Principem reakcí imunochemických metod je vazba mezi antigenem (nádorovým markerem) a k němu specifickou protilátkou, která je namířena proti epitopům ve stanovované látce. Detekci vytvořeného imunochemického komplexu umožňuje značení radionuklidem (radioimunoanalýza, RIA nebo imunoradiometrické stanovení, IRMA), enzymem (EIA, ELISA), fluorescenčním nebo chemiluminiscenčním indikátorem (FIA). Ve větší míře se používají automatizované imunoanalytické systémy, které využívají nejčastěji fluorescenční či chemiluminiscenční značení. Tyto metody jsou sice podstatně dražší, ale práce s nimi je méně náročná. Při stanovení tumorových markerů elektrochemiluminiscenčními imunotesty se různé markery stanovují současně z pacientova séra. [18, 22, 36, 37]

V roce 2017 byli vydány testy nádorových markerů založené na technologii LOCI. Výhodou této metody je necitlivost na interferující částice a monitorování reakcí v reálném čase. Je to homogenní imunoanalýza, která je schopná rychle a kvalitně stanovit širokou škálu analytů, ve vysokých i velmi nízkých koncentracích malých i velkých molekul, léčiv, DNA, ale i specifických IgM. Ke stanovení je používána lyzovaná krev či sérum. Částice latexu vytvářejí páry pomocí specifických vazebných interakcí postupnou kombinací vzorku a dvou reagensů. Jedna z částic obsahuje chemiluminiscenční látku a druhá fotosenzibilizátor. Ozáření způsobí fotocitlivou tvorbu singletového kyslíku, který dále migruje na vázanou částici a tím aktivuje chemiluminiscer. Dochází tedy k opožděné luminiscenční emisi. Potencionálními omezeními jsou však možné problémy s citlivostí v rozsahu nízkých hodnot. Klinicky relevantní může být zjištění, že v rozhodovacím rozmezí hodnot markerů, byly dosaženy vyšší hladiny pomocí detekce nádorových markerů na základně metody LOCI než u jiných technologií. Testy biomarkerů založené na metodě LOCI poskytují spolehlivé výsledky u různých gynekologických nádorů pro rutinní diagnostiku, testy správně detekovaly zdravé ženy, jejichž vzorky byly použity jako kontroly. [12, 38]

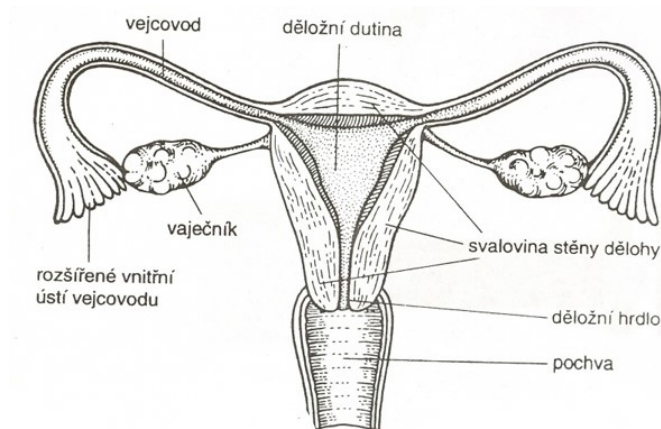
Koncentrace sérových markerů se pohybuje ve velice nízkých hodnotách (podle typu parametru řádově v $\mu\text{g/l}$ nebo ng/l). Kvůli různému stupni purifikace kalibračního materiálu v různých komerčních soupravách, dochází k vyjadřování koncentrace sérových markerů v konvenčních jednotkách (U/l, kU/l apod.). [5]

Některé studie se zabývaly také stanovením tumorových markerů ze slin. Jelikož lze sliny lehce získat a jejich odběr není doprovázen rizikem šíření infekčních onemocnění, je v některých případech diagnostiky upřednostňováno. Bohužel nejsou zatím žádné tumorové markery vhodné ke stanovení ze slin, nejsou dostatečně citlivé. Rozdíly v hodnotách u maligních, benigních a kontrolních subjektů byli nevýznamné. Vzorek slin je vyšetřován nejčastěji pomocí metody ELISA [18].

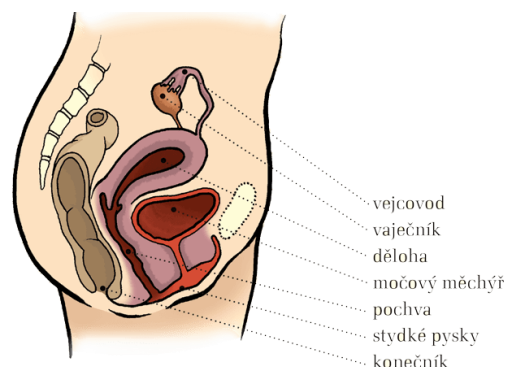
Laboratoř musí zajistit, aby se metoda stanovení dlouhodobě neměnila, musí být zajištěná reprodukovatelnost metody. Při změně metody měření nádorových markerů v laboratoři je nutné provést důkladné srovnání. Doporučuje se použití staré i nové metody i posouzení klinické funkce nového testu. Je nutné provést měření i u dostatečného množství pacientů, aby měla laboratoř dostatečná data o chování nové soupravy v konkrétních podmínkách (tzv. rebaselining). [5, 12]

2 Tumorové markery v gynekologické praxi

V gynekologii jsou tumorové markery užívány pro případné potvrzení či vyvrácení domněnky onemocnění. Níže je vyobrazená anatomie ženské pohlavní soustavy. Ženské pohlavní ústrojí zahrnuje malé a velké stydké pysky, pochvu, dělohu, vejcovody a vaječníky. Součástí jsou i žlázy poševního vchodu a topořivé tkáň. Anatomie ženské pohlavní soustavy je vyobrazena níže (Obrázek 1 a 2).



Obrázek 1: Anatomie ženské pohlavní soustavy [38]



Obrázek 2: Anatomie ženské pohlavní soustavy [40]

Použití tumorových markerů v klinické praxi pro screening je kvůli nízké senzitivitě a specifitě poměrně omezené. Aby byl marker vhodný pro screening, jeho specifita by měla být 95 % a senzitivita alespoň 90 %, musel by také poměrně rychle pronikat do tělesných tekutin, kde by byl dobře detekovatelný. Kvůli rozmanitosti případných typů nádorů není jeden určitý nádorový marker, který by měl dostatečnou spolehlivost, kvůli tomu jsou využívány panely vyšetřovaných tumorových markerů. Přesné stanovení hladin nádorových markerů v séru, je zásadní, protože podle naměřených hodnot se odvíjí diagnostika, prognóza, ale i monitorování léčby, pro které jsou tumorové markery hojně využívány. Tabulka 1 popisuje nejčastěji využívané

tumorové markery v gynekologii a rakovinné onemocnění, při kterém jsou detekovány. [1, 33, 39, 40]

Tabulka 1 Nádorové markery užívané při screeningu či sledování, převzato z [3]

Biomarker	Rakovinové onemocnění
Alfa-fetoprotein	nádory zárodečných buněk, hepatocelulární karcinom
Beta-lidský choriový gonadotropin	choriokarcinom, rakovina varlat
CA 125	nádory vaječnicků
Karcinoembryonální antigen	nádory vaječnicků, děložního čípku, prsu, močového traktu, GITu či plic
Laktátdehydrogenáza	nádory zárodečných buněk

2.1 Vaječníky

Rakovina vaječnicků je celosvětově pátou nejčastější příčinou úmrtí žen s rakovinou a ve více než 70 % případů je diagnostikována až v pokročilém stádiu, což vysvětluje vysokou úmrtnost na toto onemocnění. Prognóza onemocnění úzce souvisí se stádiem onemocnění a důležitá je také správnost odoperování, kdy nádor musí být odstraněn tak, aby došlo k nulovému nádorovému reziduu po resekci. Přežití 5 let po diagnóze v časném stádiu je téměř 90 %, při diagnóze v pokročilém stádiu je to pouze 30 %. Recidiva onemocnění u pacientů s diagnózou v pokročilém stádiu se objevuje přibližně u 80 %. Rizika recidivy v závislosti na klinickém stádiu popisuje Tabulka 2.

Tabulka 2 Riziko recidivy onemocnění v závislosti na stádiu, převzato z [1]

Klinické stádium	Riziko recidivy
časné stádium (nízké riziko)	10 %
časné stádium (vysoké riziko)	20 %
pokročilé stádium (menší nádorová masa)	60–70 %
pokročilé stádium (větší nádorová masa)	80–85 %

Tyto údaje akorát podtrhují důležitost včasné diagnostiky. Maligní nádory vaječníků jsou detekovány ve všech věkových skupinách, rozlišujeme pouze jiné histologické podtypy. Například u žen okolo 20 let převládají nádory zárodečných buněk, ve věkové kategorii od 30 do 40 let jsou nejčastěji detekovány nádory hraniční a ve věkové skupině okolo 50 let zase invazivní epiteliální nádory vaječníků. [17, 18, 23, 41, 42]

Ze všech nádorů vaječníků je 90 % epiteliálního původu. Tento druh rakoviny je také nejsmrtelnější malignitou ženských orgánů. Toto onemocnění je charakteristické častou úplnou absencí klinických příznaků v časně fázi onemocnění. Epiteliální nádory vznikají z jednoduchých plochých epiteliálních buněk, které jsou na povrchu vaječniku nebo fibrinového konce vejcovodů [20, 43]

Významným rizikovým faktorem je genetika. Ženy se známými dědičnými genetickými mutacemi mají výrazně vyšší riziko rakoviny vaječníků. Díky skutečnosti, že mají k tomuto onemocnění predispozici, jsou diagnostikovány v mladším věku. Většina takto dědičných nádorů vaječníků souvisí s mutacemi BRCA1 nebo BRCA2. Naopak mezi faktory, které ovlivňují to, že maligní onemocnění nevznikne, patří například těhotenství, kojení, ale také užívání hormonální antikoncepce, kdy se riziko snižuje jejím vysazením [20, 44].

Mezi diagnostické postupy u rakoviny vaječníků patří vyšetření pánve, transvaginální ultrazvuk a sérové markery. Transvaginální ultrazvuk je považován za nejučinnější metodu pro vizualizaci vaječníků. Je určován i tzv. algoritmus rizika malignity (ROMA). Jedná se o algoritmus sérových biomarkerů, který se snaží určit riziko vzniku rakoviny vaječníků. Kombinuje biomarkery CA 125, HE4 a menopauzální stav. [18, 19, 22]

Nejlepším biologickým diagnostickým nástrojem současnosti se zdá být kombinace hladin CA 125 a HE4, kdy je možné předpovědět riziko rakoviny vaječníků u pacientek s podezřením na toto onemocnění. Zvýšené hladiny závisí na histologickém typu a stadiu nemoci. Pokud dojde ke zvýšení hladiny CA125 stejně jako hladiny HE4, je nutné doplnit diagnostiku i chirurgickým zákrokem. Pokud ale byl jeden z markerů na mezní hodnotě a druhý pod touto hodnotou, může dojít jen k ultrazvukovému monitorování a není nutný okamžitý chirurgický zákrok. Mnohé studie také poukazují na zvyšující se citlivost a specifitu CA 125 u postmenopauzálních žen. [12, 17, 18]

2.2 Vejcovody

Jedná se o nejméně častý zhoubný gynekologický karcinom. Vyskytuje se ve 3–4 případech na milion žen a častěji se vyskytuje u neplodných žen. Velká část nádorů vejcovodů pravděpodobně pochází z konce vejcovodu, který je zakončen fimbriemi. Rizikové faktory karcinomu vejcovodů nejsou zcela známy, někdy je totiž nelze dobře odlišit od karcinomu ovarií. Mnoho nádorů, které jsou diagnostikovány jako ovariální karcinomy, mají původ ve vejcovodu. Rizikovým faktorem je rozhodně vyšší věk, mutace (například BRCA1 a BRCA2) a rodinná zátěž karcinomu ovaria a prsu. Ne zcela výrazným faktorem je chronický zánět vejcovodů, sterilita či endometrióza vejcovodů. Karcinomy vejcovodů se nejčastěji vyskytují v distálních částech vejcovodu a velice často jsou serózními karcinomy. Vyvíjejí se velice rychle z nejasných prekurzorů, karcinomy tohoto typu bývají často spojovány s mutacemi genu TP53. [1, 42, 45]

U karcinomů vejcovodů se využívají stejné tumorové markery jako u epitelových karcinomů ovaria. Je nutné zjistit hladiny CA 125 a CEA. CA 125 bývá používán pro stanovení ROCA, tedy algoritmus rizika ovariálního karcinomu. U žen, kterým ROCA vychází vysoký, se doporučuje častější kontrola transvaginálním ultrazvukem, obvykle každé 4 měsíce, aby došlo k případnému včasnému záchytu malignity. [1, 42, 46]

Pacientky s epiteliálními karcinomy vaječníků, které jsou při prvotní diagnóze vymezené na vejcovody, mají velmi dobrou prognózu. Příznaky jsou velmi zákeřné, neliší se totiž u pacientů s časným stádiem od těch s pokročilým stádiem. Mezi časté příznaky patří nejasná bolest břicha, nepravidelná menstruace a porucha trávení. S postupující nemocí se příznaky obecně zhoršují. Méně obvyklým příznakem je abnormální vaginální krvácení. [42, 47]

2.3 Děloha a endometrium

Rakovina děložního těla patří mezi další velmi častou invazivní gynekologickou malignitu. Až 71 % případů rakoviny dělohy bylo diagnostikováno spolu s karcinomem endometria. Bylo identifikováno několik rizikových faktorů jako třeba vysoká hladina estrogenů a současně nedostatečná hladina progesteronu. Výskyt rakoviny děložního těla a endometria je nejvyšší v Severní Americe a na severu Evropy, střední výskyt je na Jihu Evropy a nejnižší v jižní a jihovýchodní Asii. Výskyt rakoviny dělohy a endometria koreluje s výskytem obezity v dané oblasti. Onemocnění se vyskytuje poměrně vzácně před 45 rokem života. [14, 48, 49, 50]

Velmi silným rizikovým faktorem pro rakovinu dělohy a endometria je vedle genetiky také obezita a s ní spojená cukrovka, hypertenze a syndrom polycystických vaječnicků. Některé studie dokonce uvádí, že u žen s nadváhou až obezitou je vznik endometriálního karcinomu dvakrát až čtyřikrát vyšší než u žen se zdravou hmotností. Dalším důležitým faktorem je reprodukční aktivita. Ženy, které nerodily, jsou vystaveny poměrně vyššímu riziku vzniku rakoviny těla děložního oproti jiným ženám. K riziku dále přispívá neplodnost, první menstruace v mladém věku či naopak vysoký věk v menopauze, což odráží vyšší počet menstruačních a ovulačních cyklů. Riziko vzniku onemocnění snižuje užívání orální hormonální antikoncepce, kojení, ale také používání nitroděložního tělíška. Rozšířeným rizikem je také používání vysokých dávek menopauzálních hormonů. Progestiny totiž způsobují hyperplazii endometria, což je uvažovaný prekursor většiny endometriálních karcinomů. Zda konzumace zeleniny a ovoce či mikroživin snižuje riziko vzniku maligního onemocnění, není zcela jasné. [48, 50-52]

Rakovina dělohy se dělí podle histologického typu, a to na endometroidní karcinom, jiný karcinom, karcinosarkom a sarkom. Poslední jmenovaný patří mezi poměrně vzácná nádorová onemocnění, ale má vysoký stupeň malignity. Je spojen s velmi agresivními metastázemi a není moc citlivý na radiační a chemoterapeutickou léčbu. Snadno dochází k relapsu tohoto onemocnění. Prognózu určuje věk pacienta, klinické stádium a také samozřejmě velikost tumoru a případné metastázy. Sarkom dělohy nejčastěji metastázuje do plic prostřednictvím krve případně lymfatickým oběhem. [33, 53]

2.4 Děložní hrdlo

Rakovina děložního čípku je celosvětově třetí nejčastější rakovinou a čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí ve spojení s rakovinou. Odhaduje se, že rakovina děložního čípku přispívá k přibližně 9 % z celkového počtu nových případů. Více než 85 % celosvětové zátěže je však v rozvojových zemích, kde nejsou dobře zavedené screeningové programy. Incidence rakoviny děložního hrdla je u nás jednou z nejvyšších v Evropě. Tato znepokojující data jsou zapříčiněna nefungujícím screeningovým systémem. Nejčastěji je karcinom děložního hrdla diagnostikován ve věku mezi 35-45 lety a mezi 55-65 lety. Bohužel, pouze 50 % onemocnění je diagnostikováno v I až IIA stadiu, proto je u nás zaznamenávána vysoká detekce onemocnění v pokročilém až inoperabilním stádiu [1, 10, 41].

Hlavním etiopatogenním agens rozvoje karcinomu hrdla děložního je v dnešní době infekce rizikových kmenů HPV. Jejich přítomnost je prokázána u 99,7 % případů spinocelulárního karcinomu a u 95 % případů adenokarcinomu. Testování pomocí Papanicolauova stěru se ukázalo jako úspěšné a dokázalo snížit výskyt rakoviny děložního čípku. Bohužel výsledky stěrů mohou být ovlivněny několika faktory, včetně kvality vzorků, technikou odběru, ale také dovedností cytologa či patologa. Tyto faktory bohužel vedly k vysoké míře falešně negativních výsledků. Byla zaznamenána možná souvislost mezi hodnotami Cyfra 21-1 a infekcí Lidským papillomavirem (HPV), proto by Cyfra 21-1 mohl pomoci při screeningu lézí děložního hrdla pacientek infikovaných HPV. [1, 10, 41, 54]

Dalším rizikovým faktorem pro rozvoj rakoviny děložního hrdla může být časné zahájení sexuálního života, vyšší počet sexuálních partnerů, anamnéza s jiným gynekologickým nádorem, předchozí nález léze na epitelii, kouření, HIV infekce, ale i špatný nutriční stav. Nosičství mutace genů BRCA1, BRCA2 doprovází také zvýšené riziko výskytu onemocnění. Data různých klinických studií dokazují, že zvýšené riziko vzniku karcinomu děložního čípku je i u žen, které užívaly hormonální antikoncepci. [1, 10, 41]

Nádorové markery jsou využívány hlavně při stanovení prognózy, pro odhad rozsahu a pro odhalení recidivy. Nejčastěji je využíván SCCA, protože až 90 % karcinomů děložního hrdla je epidemoidních. Dále se využívá marker Cyfra 21-1 a pro adenokarcinomy a jiné ojedinělé druhy se využívají CEA a CA 125. Hodnota SCCA odpovídá objemu nádoru a má i prognostický význam, nízké hodnoty před léčbou předpovídají dobrou prognózu. [1, 30]

Do této doby je nejúčinnější metodou prevence karcinomu děložního čípku vakcinace proti HPV. Některé vysoce rizikové typy humánního papilomaviru (hlavně typ 16 a 18) jsou odpovědné za rozvoj více než 70 % zhoubných nádorů děložního hrdla. [1, 41]

Hlavními symptomy tohoto onemocnění jsou krvácení po pohlavním styku, krvavý nebo purulentní páchnoucí výtok, krvácení mimo cyklus a u pokročilejších stádií i bolest v podbříšku. [41]

Ve srovnání se zdravými kontrolami měli pacienti s rakovinou děložního čípku významně vyšší hodnoty pro CEA a také pro CA 125 a CA 15-3. [12]

3 Incidence zhoubných nádorů v České republice

Incidence onemocnění, jinými slovy výskyt, je údaj, který popisuje počet nově diagnostikovaných případů onemocnění. Hrubá incidence je počet nově nemocných vztažený na jednotku populace, nejčastěji na 100 000 obyvatel. Incidenci je možné udávat například z určité věkové podskupiny, pro určité pohlaví nebo pro skupinu bydlící v určité oblasti. Incidence může být vyjádřena také jako absolutní počet diagnostikovaných onemocnění. Je možné provádět mezinárodní srovnání incidence. [55]

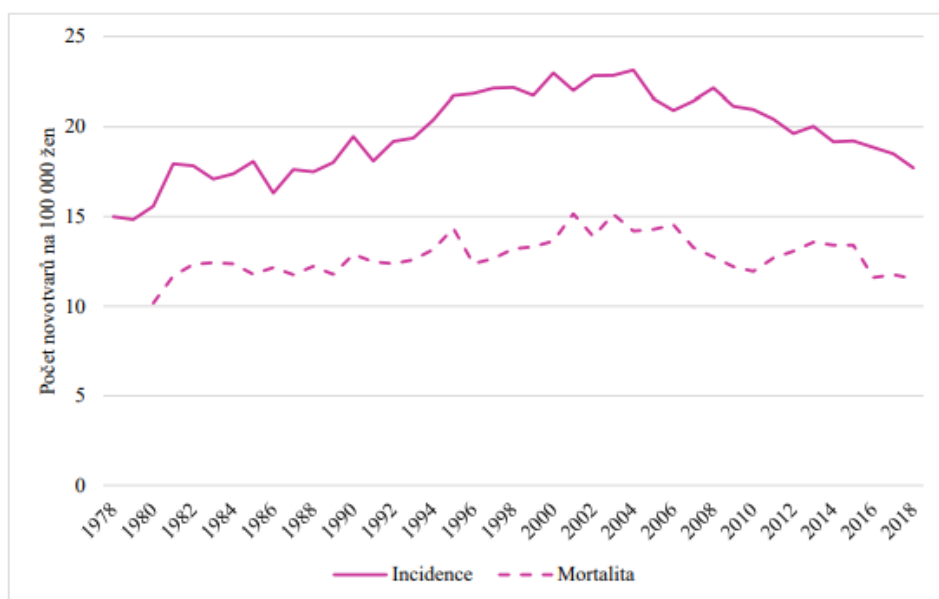
Mortalita nebo úmrtnost, je počet zaznamenaných úmrtí na určitou diagnózu ve sledované populaci za sledované období, nejčastěji se jedná o rok. Tak jako incidence, i mortalita může být vyjádřena v absolutních počtech, jako hrubá mortalita, můžeme ji specifikovat věkově i oblastně. [55]

Pro hodnocení incidence zhoubných nádorů v České republice byla použita data z roku 2018, novější data nebyla k dohledání.

3.1 Zhoubné nádory vaječníků

U zhoubných nádorů vaječníků můžeme na grafu níže pozorovat znatelný pokles, ale i tak v roce 2018 bylo toto onemocnění 16. nejčastějším novotvarem. Pokud tato čísla vztáhneme na ženy, jedná se o 8. nejčastěji diagnostikovaný nádor. Za rok 2018 bylo v České republice nově diagnostikováno 956 případů, což je téměř 18 případů na 100 000 žen. A v porovnání s rokem předchozím je to o 4 % méně. [55]

Trend mortality zhoubného nádoru vaječniku je podobný trendu incidence, je tedy také patrný mírný pokles. Jedná se o 14. nejčastější příčinou úmrtí za rok 2018 v porovnání s jinými onkologickými diagnózami. Pouze v populaci žen je to 5. nejčastější příčina úmrtí z onkologických diagnóz. V roce 2018 zemřelo v souvislosti se zhoubným nádorem vaječníků 622 žen, je to téměř 12 úmrtí na 100 000 žen, ale je to o skoro 2 % méně než v předchozím roce. [55]

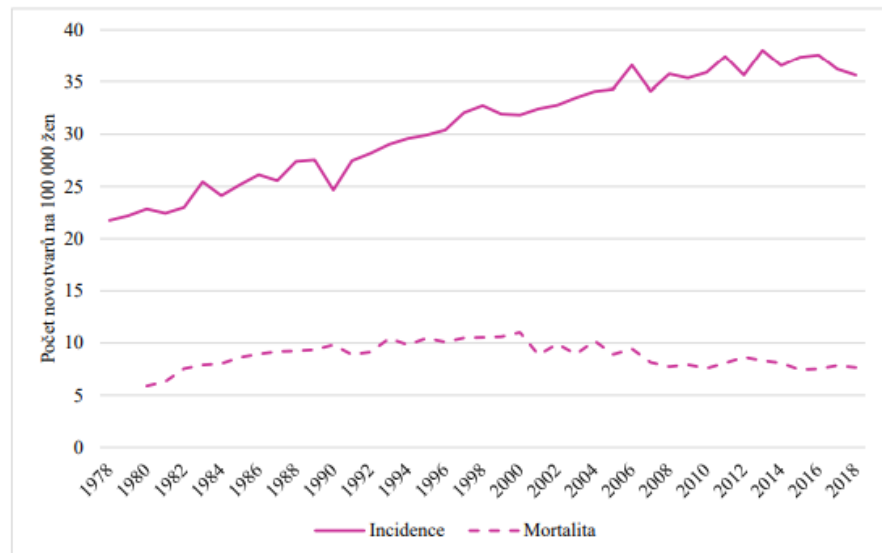


Obrázek 1: Incidence a mortalita zhoubného nádoru vaječníku [55]

3.2 Zhoubné nádory dělohy

Zhoubné nádory dělohy z dlouhodobého hlediska podle grafu níže narůstají, ale v posledních několika letech můžeme pozorovat zpomalení až téměř stabilizaci. Za rok 2018 se stalo toto onemocnění 9. nejčastějším novotvarem, pokud nepočítáme nemelanomové kožní nádory. A u žen toto onemocnění zaujímá 4. příčku nejčastěji diagnostikovaných novotvarů. V České republice bylo za rok 2018 diagnostikováno celkem 1921 případů, což je v přepočtu na 100 000 žen 35,6 případů. To je o 1,4 % méně než předchozí rok, ale tento viditelný pokles může mít na svědomí neúplnost hlášení. [55]

Trend mortality zhoubných novotvarů dělohy vykazuje také mírný pokles. Nádory dělohy byly v rámci onkologických diagnóz 18. nejčastější příčinou úmrtí za rok 2018, a pokud tato čísla vztáhneme na populaci žen, jednalo se o 8. nejčastější příčinu úmrtí v rámci onkologických diagnóz. V roce 2018 v souvislosti se zhoubným nádorem dělohy zemřelo 413 žen, tj. 7,7 úmrtí na 100 000 žen, což bylo o více než 2 % méně než v roce 2017. [55]

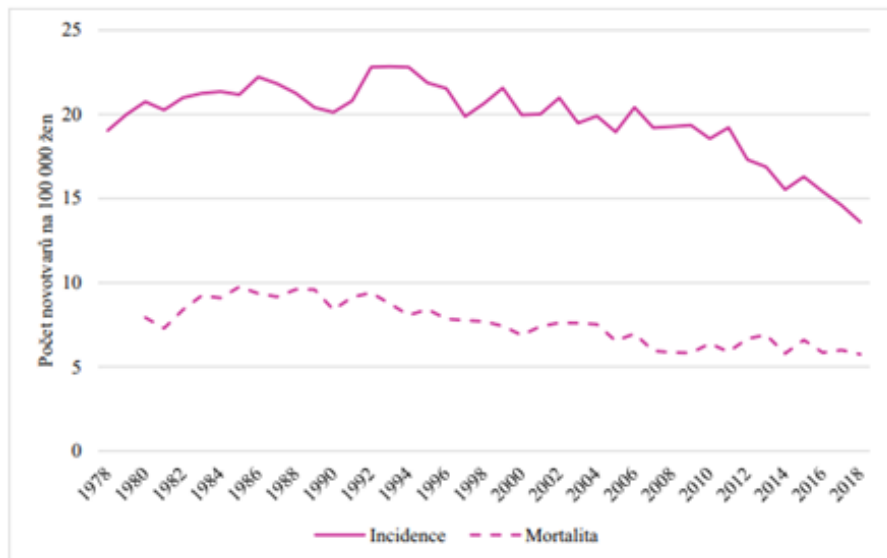


Obrázek 2: Incidence a mortalita zhoubného nádoru dělohy [55]

3.3 Zhoubné nádory děložního hrdla

Za rok 2018 bylo na území České republiky diagnostikováno 734 případů novotvaru zhoubného nádoru děložního hrdla, to je 13,6 na 100 000 žen. U žen se jedná o 11. nejčastější novotvar. V porovnání s rokem 2017 je to o 6,6 % méně. Od roku 1994 incidence zhoubného nádoru děložního hrdla pomalu klesá, poslední roky je klesání výraznější, můžeme ho pozorovat na obrázku níže. [55]

Mortalita zhoubných nádorů hrdla děložního vykazuje lehký pokles, v roce 2018 byl v rámci onkologických diagnóz 20. nejčastější příčinou úmrtí. V roce 2018 v souvislosti s tímto onemocněním zemřelo 310 žen, což je 5,7 % na 100 000 žen, tj. o 4 % méně než v roce předchozím. [55]



Obrázek 3 Incidence a mortalita zhoubného nádoru děložního hrdla [55]

4 ZÁVĚR

Tumorové markery jsou látky vylučované do krevních tekutin během nádorového bujení. Onkomarkery mají různý biologický původ, některé jsou detekovatelné i při benigních onemocněních, ale také u zdravých pacientů. Je díky nim možné diagnostikovat nově nemocné, sledovat vývoj onemocnění a případnou reakci na léčbu.

Onemocnění související s maligním bujením mají vysoký podíl na vzrůstající mortalitě a morbiditě, a to nejen v České republice, ale na celém světě. Hlavně kvůli těmto strašným skutečnostem jsou tumorové markery často využívány v hned několika klinických postupech. Vhodné použití tumorových markerů může napomoci k pozitivnímu výsledku léčby a zvýšit pacientovu dobu přežití.

Každých několik let jsou detekovány nové tumorové markery, které jsou považovány za velmi vhodné pro diagnostiku. Bohužel se dosud nepodařilo detekovat ideální tumorový marker, který by splňoval všechny body. Ideálním tumorovým markerem je myšlena látka, která je vylučována pouze při nádorovém bujení, měla by být orgánově specifická a měla by být dobře detekovatelná v tělesných tekutinách, a to ve vysokých hodnotách. Hodnota by měla korelovat s velikostí nádoru, prognózou a stádiem maligního onemocnění.

Tumorové markery jsou v moderní medicíně potřebné hlavně pro léčbu nemocných, mohou napomoci k rozlišení benigního od maligního onemocnění, ale hlavně jsou důležité pro záchyt recidivy onemocnění, protože vyléčení onkologicky nemocní musí docházet na pravidelné testování a sledování hladin tumorových markerů. Jejich nespornou výhodou je také jejich odběr, kdy jsou detekovatelné z krevního séra a snižují se tím nepříjemnosti při kontrolách nemocných. Je důležité, aby byly další nové tumorové markery detekovány a zavedeny do rutinního provozu pro zlepšení života onkologicky nemocných.

5 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] CIBULA, D., PETRUŽELA, L. *Onkogynekologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 616 s. ISBN 978-80-274-2665-6. [cit. 2020-12-3]
- [2] PERKINS, G. L., SLATER, E. D., a kol. Serum tumor markers. *American family physician* vol. 68, 6 (2003): 1075-82. [cit. 2021-01-15] Dostupné z: <https://www.aafp.org/afp/2003/0915/p1075.html#commenting>
- [3] SCHIFFMAN, J. D., FISHER, P. G. a kol. Early Detection of Cancer: Past, Present, and Future. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [online]. 2015, (35), 57-65 [cit. 2021-04-20]. ISSN 1548-8748. Dostupné z: https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2015.35.57 doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.57
- [4] DUFFY, M. J. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. *Medical Principles and Practice* [online]. 2013, 22(1), 4-11 [cit. 2021-01-20]. ISSN 1423-0151. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/FullText/338393> doi: 10.1159/000338393
- [5] NEKULOVÁ, M. Doporučení k využití nádorových markerů v klinické praxi. *Klinická biochemie a metabolismus* [online]. 2014, 2014(1), 22-39. [cit. 2020-12-3] Dostupné z: <https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2014/2014-1/KBM-2014-1-Dopor-TM-22.pdf>
- [6] TOMAN, K.. *Metody stanovení nádorových markerů v krevní plazmě a jejich klinický význam při diagnostice*. Brno, 2014. 126 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická. Vedoucí práce doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc. [cit. 2021-4-12] Dostupné z: https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=81691
- [7] NIKULINA, D., TEREPTYEV, A., a kol. Fifty years of discovery of alpha-fetoprotein as the first tumor marker. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* [online]. 2015, 143(1-2), 100-104 [cit. 2021-01-15]. ISSN 0370-8179. Dostupné z: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0370-81791502100Ndoi:10.2298/SARH1502100N>
- [8] CHAO, W.-T., LIU, Ch.-H. a kol. Alpha-fetoprotein-producing ovarian clear cell adenocarcinoma with fetal gut differentiation: a rare case report and

- literature review. *Journal of Ovarian Research* [online]. 2018, 11(1), 1-7 [cit. 2021-01-15]. ISSN 1757-2215. Dostupné z: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-018-0426-8> doi:10.1186/s13048-018-0426-8
- [9] MASOPUST J.: Nádorové markery včera, dnes a zítra (1.část), *Labor Aktuell* 2, 2004, 4 – 8. [cit. 2020-12-3]
- [10] FARZANEH, F., SHAHGHASSEMPOUR, S., a kol. Application of Tumor Markers SCC-Ag, CEA, and TPA in Patients with Cervical Precancerous Lesions. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [online]. 2014, 15(9), 3911-3914 [cit. 2021-04-20]. ISSN 1513-7368. Dostupné z: <https://journals.lww.com/00005792-201804270-00070> doi:10.7314/APJCP.2014.15.9.3911
- [11] KAUŠITZ, J., TOPOLČAN, O., a kol. *Biomarkery v onkologii* [online]. Brno: Tribun, 2014 [cit. 2021-04-02]. ISBN ISBN 978-80-263-0820-1. Dostupné z: https://oid.fnplzen.cz/sites//Biomarkery_v_onkologii.pdf
- [12] DOLSCHEID-POMMERICH, R. C., KEYVER-PAIK, M. a kol. Clinical performance of LOCIT[™]-based tumor marker assays for tumor markers CA 15-3, CA 125, CEA, CA 19-9 and AFP in gynecological cancers. *Tumor Biology* [online]. 2017, 39(10) [cit. 2021-04-20]. ISSN 1010-4283. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428317730246> doi:10.1177/1010428317730246
- [13] HUANG, G., CHEN, R., a kol. Combined Evaluation of Preoperative Serum CEA and CA125 as an Independent Prognostic Biomarker in Patients with Early-Stage Cervical Adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy* [online]. 2020, 13, 5155-5164 [cit. 2021-04-20]. ISSN 1178-6930. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/combined-evaluation-of-preoperative-serum-cea-and-ca125-as-an-independ-peer-reviewed-article-OTT> doi:10.2147/OTT.S250614
- [14] CAI, H., ZHOU, R., a kol. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma with trophoblastic components and elevated serum alpha-fetoprotein. *Medicine* [online]. 2018, 97(17) [cit. 2021-04-20]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://journals.lww.com/00005792-201804270-00070> doi:10.1097/MD.00000000000010551

- [15] LI, Z., ZHAO, CH., a kol. *Clinicopathologic and Immunohistochemical Characterization of Dedifferentiated Endometrioid Adenocarcinoma* [online]. 2016, 24(8), 562-568 [cit. 2021-5-2]. ISSN 1541-2016. Dostupné z: <https://journals.lww.com/00129039-201609000-00005>
doi:10.1097/PAI.0000000000000232
- [16] MAZUMDAR, M., BAJORIN, D.F. a kol. Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients With Germ Cell Tumors: The Value of the Rate of Decline of Human Chorionic Gonadotrophin and Alpha-Fetoprotein During Therapy. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2001, 19(9), 2534-2541 [cit. 2021-6-2]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.9.2534>
doi:10.1200/JCO.2001.19.9.2534
- [17] DOCHEZ, V., CAILLON, H. a kol. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of Ovarian Research* [online]. 2019, 12(1), 57-65 [cit. 2021-4-27]. ISSN 1757-2215. Dostupné z: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0503-7> doi:10.1186/s13048-019-0503-7
- [18] KARAKAYA, B. K., BAŞER, E. a kol. Alternative tumor markers in the diagnosis of ovarian cancer. *Ginekologia Polska* [online]. 2016, 87(8), 565-769 [cit. 2021-5-2]. ISSN 0017-0011. Dostupné z: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/48616
doi:10.5603/GP.2016.0045
- [19] SHINMURA, H., YONEYAMA, K., a kol. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma. *International Journal of Gynecologic Cancer* [online]. 2020, 30(6), 831-836 [cit. 2021-04-20]. ISSN 1048-891X. Dostupné z: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ijgc-2020-001210> doi:10.1136/ijgc-2020-001210
- [20] NEBGEN, D., LU, K., a kol. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Current Oncology Reports* [online]. 2019, 21(8) [cit. 2021-5-27]. ISSN 1523-3790. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-019-0816-0> doi:10.1007/s11912-019-0816-0

- [21] LENHARD, M., NEHRING, S., a kol. Predictive value of CA 125 and CA 72-4 in ovarian borderline tumors. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [online]. 2009, 47(5), 537-541 [cit. 2021-6-2]. ISSN 1437-4331. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2009.134/html> doi:10.1515/CCLM.2009.134
- [22] SHIN, K., KIM, H., a kol. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis. *Annals of Laboratory Medicine* [online]. 2020, 40(1), 40-47 [cit. 2021-6-2]. ISSN 2234-3806. Dostupné z: <http://annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2020.40.1.40> doi:10.3343/alm.2020.40.1.40
- [23] PIOVANO, E., ATTAMANTE, L., a kol. The Role of HE4 in Ovarian Cancer Follow-up: A Review. *International Journal of Gynecologic Cancer* [online]. 2014, 24(8), 1359-1365 [cit. 2021-5-12]. ISSN 1048-891X. Dostupné z: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000000218> doi:10.1097/IGC.0000000000000218
- [24] FERRARO, S., BRAGA, F., a kol. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *Journal of Clinical Pathology* [online]. 2013, 66(4), 273-281 [cit. 2021-5-18]. ISSN 0021-9746. Dostupné z: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2012-201031> doi:10.1136/jclinpath-2012-201031
- [25] DEWAN, R., DEWAN, A., a kol. Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Prediction of Malignancy in Ovarian Masses. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [online]. 2019, 20(4), 1103-1108 [cit. 2021-5-23]. ISSN 2476-762X. Dostupné z: http://journal.waocp.org/article_86095.html doi:10.31557/APJCP.2019.20.4.1103
- [26] LV X-L., ZHU Y., a kol. The application value of the detection of the level of tissue polypeptide antigen, ovarian cancer antigen X1, cathepsin L and CA125 on the diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.

- [online]. 2016 Dec;20(24):5113-5116. [cit. 2021-6-7]. PMID: 28051260.
Dostupné z: <https://www.europeanreview.org/article/11918>
- [27] WU, H-H., WANG, P-H., a kol. Serum cytokeratin-19 fragment (Cyfra 21-1) is a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. 2014, 53(1), 30-34 [cit. 2021-6-7]. ISSN 10284559. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1028455914000096> doi: 10.1016/j.tjog.2013.02.002
- [28] PARAMIO, J. M., JORCANO, J. L., a kol. Beyond structure: do intermediate filaments modulate cell signalling? *BioEssays* [online]. 2002, 24(9), 836-844 [cit. 2021-6-13]. ISSN 0265-9247. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bies.10140> doi: 10.1002/bies.10140
- [29] GADDUCCI, A., COSIO, S. a kol. *Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer* [online]. 2004, 58(1), 24-38 [cit. 2021-6-6]. ISSN 07533322. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332203001902> doi: 10.1016/j.biopha.2003.11.003
- [30] MARKOVINA, S., WANG, S. a kol. Serum squamous cell carcinoma antigen as an early indicator of response during therapy of cervical cancer. *British Journal of Cancer* [online]. 2018, 118(1), 72-78 [cit. 2021-6-4]. ISSN 0007-0920. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/bjc2017390> doi: 10.1038/bjc.2017.390
- [31] OLSEN, J. R., DEHDASHTI, F. a kol. Prognostic Utility of Squamous Cell Carcinoma Antigen in Carcinoma of the Cervix: Association With Pre- and Posttreatment FDG-PET. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* [online]. 2011, 81(3), 772-777 [cit. 2021-6-4]. ISSN 03603016. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301610008175> doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.008
- [32] SONG, K., YU, X. a kol. Expression and prognostic value of lactate dehydrogenase-A and -D subunits in human uterine myoma and uterine sarcoma. *Medicine* [online]. 2018, 97(14) [cit. 2021-6-5]. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <https://journals.lww.com/00005792-201804060-00019> doi: 10.1097/MD.00000000000010268

- [33] LAWRENCE, A. E., FALLAT, M. E. a kol. Understanding the Value of Tumor Markers in Pediatric Ovarian Neoplasms. *Journal of Pediatric Surgery* [online]. 2020, 55(1), 122-125 [cit. 2021-6-4]. ISSN 00223468. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346819307158> doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.09.062
- [34] YASINZAI, M., FALLAT, M. E. a kol. Quantitation of the cancer marker LASA using immobilized enzymes in a semiautomated system. *The International Journal of Biological Markers* [online]. 2009, 24(2), 107-111 [cit. 2021-6-17]. ISSN 0393-6155. Dostupné z: <http://www.biological-markers.com/article/quantitation-of-the-cancer-marker-lasa-using-immobilized-enzymes-in-a-semiautomated-system-art005914doi:10.5301/JBM.2009.5103>
- [35] SCHUTTER, E., VISSER, J. J. a kol. The Utility of Lipid-Associated Sialic Acid (LASA or LSA) as a Serum Marker for Malignancy. *Tumor Biology* [online]. 1992, 13(3), 121-132 [cit. 2021-6-5]. ISSN 1423-0380. Dostupné z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000217755> doi: 10.1159/000217755
- [36] ZIMA T.: Laboratorní diagnostika, Galén, Praha, ISBN 80-7262-201-3, 331 – 340. (3) [cit. 2021-1-15]
- [37] RACEK J. a kol.: Klinická biochemie, Galén 2006, ISBN 80-7262-324-9, 247 – 257. (4) [cit. 2021-1-15]
- [38] ULLMAN, E. F., KIRAKOSSIAN, H. a kol. Luminescent oxygen channeling assay (LOCI): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method. *Clinical Chemistry* [online]. 1996, 42(9), 1518-1526 [cit. 2021-7-6]. ISSN 0009-9147. Dostupné z: <https://academic.oup.com/clinchem/article/42/9/1518/5646447> doi:10.1093/clinchem/42.9.1518
- [39] LANČARIČOVÁ, V. Ženské pohlaví pod lupou. *Kalíšek.cz* [online]. 2015 [cit. 2021-6-20]. Dostupné z: <https://www.kalisek.cz/zenske-pohlavi-pod-lupou>
- [40] Ženské pohlavní ústrojí. *Mladý zdravotník* [online]. [cit. 2021-6-20]. Dostupné z: <https://mladyzdravotnik.cz/prevence/zenske-pohlavni-ustroji/>
- [41] NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P., a kol. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 3., přepracované

- a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. ISBN 978-80-204-5103-3. [cit. 2021-3-12]
- [42] BEREK, J. S., KEHOE, S. T. a kol. *Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum* [online]. 2018, 143, 59-78 [cit. 2021-6-15]. ISSN 00207292. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijgo.12614> doi: 10.1002/ijgo.12614
- [43] KOSHIYAMA, M, MATSUMURA, N., a kol. Recent Concepts of Ovarian Carcinogenesis: Type I and Type II. *BioMed Research International* [online]. 2014, 2014, 1-11 [cit. 2021-6-2]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/934261/> doi: 10.1155/2014/934261
- [44] SUNG, H., a MA, S., a kol. The Effect of Breastfeeding Duration and Parity on the Risk of Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* [online]. 2016, 49(6), 349-366 [cit. 2021-6-2]. ISSN 1975-8375. Dostupné z: <http://jpmph.org/journal/view.php?doi=10.3961/jpmph.16.066> doi: 10.3961/jpmph.16.066
- [45] CARLSON, J. W., MIRON, A. a kol. Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: Its Potential Role in Primary Peritoneal Serous Carcinoma and Serous Cancer Prevention. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2008, 26(25), 4160-4165 [cit. 2021-6-15]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.16.4814> doi: 10.1200/JCO.2008.16.4814
- [46] MOYER, V. A. Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2012, 157(12) [cit. 2021-6-5]. ISSN 0003-4819. Dostupné z: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00539> doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00539
- [47] YOUNG, R., WALTON, L. a kol. Adjuvant Therapy in Stage I and Stage II Epithelial Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 1990, 322(15), 1021-1027 [cit. 2021-6-12]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199004123221501> doi: 10.1056/NEJM199004123221501
- [48] FELIX, A., BRINTON, L. a kol. *Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer* [online]. 2018, 27(9), 985-994 [cit. 2021-6-12]. ISSN 1055-9965.

- Dostupné z: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-18-0264> doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0264
- [49] TORRE, L., ISLAMI, F. a kol. *Global Cancer in Women: Burden and Trends* [online]. 2017, 26(4), 444-457 [cit. 2021-6-15]. ISSN 1055-9965. Dostupné z: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-16-0858> doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858
- [50] HENLEY, S. J., MILLER, J. a kol. Uterine Cancer Incidence and Mortality — United States, 1999–2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. 2018, 67(48), 1333-1338 [cit. 2021-6-17]. ISSN 0149-2195. Dostupné z: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6748a1.htm?s_cid=mm6748a1_w doi: 10.15585/mmwr.mm6748a1
- [51] BEINING, R., DENNIS, L. a kol. Meta-Analysis of Intrauterine Device Use and Risk of Endometrial Cancer. *Annals of Epidemiology* [online]. 2008, 18(6), 492-499 [cit. 2021-6-20]. ISSN 10472797. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047279707004905> doi: 10.1016/j.annepidem.2007.11.011
- [52] ZHAN, B., LIU, X. a kol. Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* [online]. 2015, 6(35), 38398-38409 [cit. 2021-6-20]. ISSN 1949-2553. Dostupné z: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.5049> doi: 10.18632/oncotarget.5049
- [53] LEE, Ch., MARIÑO-ENRIQUEZ, A. a kol. The Clinicopathologic Features of YWHAE-FAM22 Endometrial Stromal Sarcomas. *American Journal of Surgical Pathology* [online]. 2012, 36(5), 641-653 [cit. 2021-6-21]. ISSN 0147-5185. Dostupné z: <https://journals.lww.com/00000478-201205000-00001> doi: 10.1097/PAS.0b013e31824a7b1a
- [54] YANG-CHUN, F., JIA, Y., a kol. The application of CYFRA21-1 in cervical lesions screening in high-risk human papillomavirus infected women. *Ginekologia Polska* [online]. 2016, 87(9), 617-620 [cit. 2021-6-13]. ISSN 0017-0011. Dostupné z: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/49016 doi: 10.5603/GP.2016.0055

- [55] Novotvary 2018. *Ústav zdravotnických informací a statistiky, Národní zdravotnický informační systém*. [online]. Praha, 2018 [cit. 2021-6-21]. Dostupné <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>