

## **Abstrakt**

### **Využití nových biomarkerů pro zefektivnění diagnostiky a optimalizaci léčby nádorů trávicího traktu**

#### **Úvod:**

Nádorové markery patří ke standardním diagnostickým prostředkům. Uplatňují se především v monitorování průběhu onemocnění a ke kontrole úspěšnosti léčby. Důležité je sledování dynamiky změn. Změna hladiny biomarkeru může předcházet klinické manifestaci a tím vést k časně diagnostice relapsu, a to ve svém důsledku znamená zlepšení kvality života včetně prodloužení přežití. Poslední dobou se setkáváme s řadou diagnostických algoritmů, kdy se za pomoci statistických metod navrhuje algoritmy výpočtů odhadu rizika přítomnosti nádoru, či rizika progresu nádorového onemocnění.

#### **Cíle práce:**

Cílem práce je ověřit nové biomarkery pro diagnostiku rakoviny žaludku a vypracovat optimální algoritmus jejich použití. Dále posoudit význam stanovení cytokeratinových markerů - Tkáňový polypeptidický antigen (TPA) a Tkáňový polypeptidický specifický antigen (TPS) pro diagnostiku metastatického kolorektálního karcinomu v játrech a provedení pilotní studie hladin FGF23 u osob s kolorektálním karcinomem a dalšími nádory trávicího ústrojí.

#### **Metody a soubory nemocných:**

Pro analýzu patientských vzorků byly použity metody na principu imunoradiometrického, chemiluminiscenčního, enzymoimunoanalytického a fluorescenčního stanovení. Pro každý řešený problém byl vybrán specifický soubor pacientů. Byly hodnoceny skupiny pacientů se zhoubnými nádory žaludku (105 osob), kolorektálním karcinomem v různých stádiích (60 osob) a skupina pacientů s nádory kolorekta s metastatickým postižením jater (111 osob). Jako kontrolní byly hodnoceny skupiny zdravých osob.

#### **Výsledky a diskuze:**

Tato kapitola je členěna podle řešených problematik.

### **Karcinom žaludku.**

Výsledkem našeho výzkumu je matematický model pro výpočet rizika karcinomu žaludku, který jsme nazvali Gastric Cancer Index – GCI. Při použití GCI jsme dosáhli nejlepší ROC křivky a nejvyšší AUC. V následné studii se zaměříme na ověření přínosu jednotlivých parametrů našeho matematického modelu a celkové vylepšení algoritmu pro výpočet indexu GCI. Z výsledků můžeme konstatovat, že nádorové markery CEA a CA 72-4 zůstávají nejlepšími jednotlivými markery pro diagnostiku karcinomu žaludku. Ujistili jsme se, že MMP-1, MMP-7, OPN a PIVKA II jsou slibnými kandidáty na nové biomarkery pro detekci karcinomu žaludku. Potvrdili jsme nižší hladiny pepsinogenu-I, vyšší hladiny gastrinu a přítomnost *Helicobacter pylori* jako rizikové faktory vzniku karcinomu žaludku. Vytvořili jsme matematický algoritmus pro posouzení rizika karcinomu žaludku v lidské populaci. Je nutné provést další studie a ověřit naše zjištění na větším souboru pacientů.

### **Metastázy kolorektálního karcinomu do jater.**

Při vyhodnocení druhého souboru pacientů jsme se zaměřili na změny v hladinách nádorových markerů v jednotlivých stádiích a na interpretaci výsledků pacientů bez metastáz a s metastázami. Z uvedených dat vyplynulo, že každý z použitých markerů byl statisticky významně vyšší u stadia IV v porovnání se stadii I + II + III. CEA je nejběžněji používaným nádorového markerem v séru a řada studií uvádí jeho významné zvýšení u pacientů s jaterními metastázami. Pokud vycházíme z ROC křivek a z AUC, které jsou výsledkem naší studie, je zřejmé, že CEA (AUC=0.6903) nedosahuje takové úspěšnosti při detekci metastáz jako oba cytokeratiny – TPS (AUC=0.9912) a TPA (AUC=0.9116). Naše zjištění jsou v souladu se zjištěními dalších autorů, kteří se zabývali stejnou tématikou.

### **Využití fibroblastického růstového faktoru (FGF23) v diagnostice kolorektálního karcinomu.**

Hodnoty FGF23 u pacientů s kolorektálním karcinomem jsou statisticky významně vyšší, než hodnoty naměřené u zdravé populace. Podle minimo-maximálních hodnot je však patrné, že FGF23 nebude použitelné jako biomarker záhytu v časných stádiích. Naopak, pokud jsme hodnotili pouze nemocné ve stádiu IV, kde byly naměřené hodnoty nejvyšší, bylo srovnání se stadii I, II a III velmi optimistické. Hodnoty FGF23 těchto skupin se vůbec nepřekrývaly. Je však nutné poznamenat, že se jednalo o velmi malý soubor. Klinickou využitelnost této informace je nutné ověřit na větším souboru pacientů.

## **Závěry:**

### **Skupina pacientů s karcinomem žaludku:**

- Multivariační regresní analýzou byl navržen algoritmus pro výpočet rizika karcinomu žaludku ve tvaru:  $GCI = CEA * 0,6315 + 0,9344 * CA72-4 - Pepsinogen-I * 0.00217 + Helicobacter pylori * 0,0362 + MMP-7 * 0.00180$ .
- CA 72-4 stále zůstává nejlepším jednotlivým nádorovým markerem pro diagnostiku karcinomu žaludku.
- Snížená hladina pepsinogenu-I, vyšší hladina gastrinu a přítomnost Helicobacteru pylori jsou rizikové faktory vzniku karcinomu žaludku.

### **Skupina pacientů s metastázami kolorektálního karcinomu:**

- Cytokeratinové nádorové markery TPA a TPS je možné doporučit pro použití v diagnostice jaterních metastáz kolorektálního karcinomu.
- Kombinovaný test CEA + cytokeratin má lepší senzitivitu než použití samotného CEA.
- Nejvyšší senzitivity při detekci jaterních metastáz, téměř 100%, je dosaženo při použití kombinace CEA a TPS. Pokud zvolíme cut-off, který byl vypočten pro jednotlivé testy samostatně, je nutné počítat se specificitou na úrovni 80%.
- Cytokeratinové markery, stejně jako CEA, nedokáží odlišit čistě jaterní metastázy od vícečetných metastáz v různých lokacích.

### **Skupina pacientů s využitím FGF23 v diagnostice kolorektálního karcinomu:**

- Hodnoty FGF23 u kolorektálního karcinomu se statisticky významně liší od zdravé populace.
- Výrazně zvýšené hodnoty je možné nalézt u metastatických forem onemocnění.
- Využitelnost FGF23 k časnému záchytu metastáz bude nutné ověřit na větší skupině pacientů.

## **Klíčová slova:**

Nádorové markery, solubilní cytokeratinové fragmenty, FGF23, imunoradiometrické stanovení, chemiluminiscenční stanovení, kolorektální karcinom, karcinom žaludku, metastatické jaterní postižení, CGI.