

Onkomarkery pri nádoroch GIT-u Gastroenterológia pre prax 04/2015

Onkomarker je látka detekovateľná v krvi, moči alebo tkanive nádoru u pacienta s nádorovým ochorením. V diagnostike môže pomôcť určiť štádium ochorenia, odhadnúť prognózu alebo odpoveď na terapiu, rozlíšiť medzi benígnym a malígnym nádorom. Nádorové markery sú vhodné na monitorovanie liečby a skorý záchyt recidívy nádoru. Indikované použitie správnych onkomarkerov môže prispieť k výsledku liečby a zlepšiť dobu prežitia. Na skrining vhodné nie sú. V nasledujúcom teste sú spomenuté onkomarkery, ktoré sa vyšetrujú u pacientov s nádormi gastrointestinálneho traktu.

Oncomarker is a substance which can be detected in blood, urine or tumor tissue in patient with cancer. In diagnostics it can be helpful to determine staging, estimate the prognosis or response to the therapy and to differentiate between benign and malignant tumors. Tumor markers are useful to monitor the treatment and the early detection of tumor relapse. Indicated use of correct oncomarkers can help to improve treatment outcome and survival time. They are not suitable for screening. In following text are mentioned oncomarkers which are examined in patients with gastrointestinal tumors.

Pod pojmom onkomarkery si predstavujeme skupinu rôznorodých látok, pre ktoré je spoločná asociácia s malígnym rastom. Onkomarker môže byť stanovený v tkanive nádoru, krvi alebo moči pacienta trpiaceho nádorovým ochorením a poskytuje nám informáciu o vlastnostiach a správaní nádoru. Može byť produkovaný samotným nádorom, alebo organizmom ako odpoveď na prítomnosť nádorového procesu.

Celkovo druhým najčastejším a najčastejším nádorovým ochorením GIT-u je na Slovensku **kolorektálny karcinóm**. Rozhodujúci význam v terapii má chirurgická liečba, no až u 50% pacientov po kuratívnej R0 resekcii kolorektálneho karcinómu dochádza k recidíve ochorenia. Kontinuálne vyšetrovanie onkomarkerov v pooperačnom sledovaní nám pomáha čo najskôr rozoznať kandidátov na liečbu v prípade rekurencie choroby, pri paliatívnej liečbe je sledovanie dôležité na hodnotenie jej účinnosti. Vyšetrenie v predoperačnom období pomáha doplniť staging, má dôležitý prognostický význam, pomáha odhadnúť resekabilitu alebo prípadné metastázy. Tumormarkerom 1.volby je **CEA**, jeho vyšetrenie je jednoduché a výhodné aj z ekonomického hľadiska, no vzhľadom na senzitivitu a špecificitu je nepoužiteľný v skriningu alebo diferenciálnej diagnostike (CEA má špecificitu pre kolorektálny karcinóm 90%, ale senzitivitu len 40-75% (2)). CEA býva zvýšený aj pri nádoroch pankreasu, žalúdka, pľúc, prsníka a na mieste je spomenúť, že hladiny CEA sú zvýšené až u 19% fajčiarov (3). Pri kolorektálnom karcinóme nezvýšená predoperačná hladina CEA väčšinou poukazuje na dobrú prognózu*, naopak pooperačne zvýšená produkcia CEA svedčí o nepriaznivej prognóze. Zmyslom pooperačného sledovania je skoré zachytenie rekurencie choroby, vzostup hodnôt CEA predbieha stanovenie diagnózy rekurencie ostatnými metódami o 1-4 mesiace a je štartom k ďalším vyšetreniam. Pohyb hodnôt onkomarkera je dobrý pomocný ukazovateľ, ale len kvalitné zobrazovacie vyšetrenie potvrdzuje efekt liečby a stav ochorenia. Pri sledovaní hodnôt CEA je dôležitý opakovaný vzostup (vylúčenie falošne pozitívnych hodnôt tesne nad normou) a zvýšené hodnoty je potrebné pozorne interpretovať, pretože ich nárast spôsobujú aj niektoré benígne ochorenia, liečba chemoterapiou alebo fajčenie (1,2). U pacientov s kolorektálnym karcinómom môže byť použitý aj marker CA19-9 a jeho zvýšené hodnoty sú spojené s celkovo horším prežívaním (2), ale väčšina autorov sa zhoduje, že diagnostické alebo terapeutické rozhodnutia nezávisia od jeho výsledku (1).

Karcinóm pankreasu má veľmi zlú prognózu, v najlepších svetových centrách sa dosahuje prežitie 5 rokov u 20% operovaných pacientov, ale väčšina pacientov je v dobe stanovenia diagnózy už inoperabilná. **Karcinóm žľových ciest** je zriedkavejší, ale jeho prognóza je tiež veľmi zlá. Oba sú v skorých štádiách ťažko diagnostikovateľné a práve včasná diagnostika je dôležitá pre úspešnú liečbu. Najznámejší onkomarker **CA 19-9** je vhodný na predikciu vývoja ochorenia, v diagnostike progresie resp. remisie môže podporiť výsledky iných vyšetrení. Samotný však nepostačuje na stanovenie diagnózy a na skríning vhodný nie je. Býva zvýšený aj pri biliárnych ochoreniach, u diabetikov, pri chronickej pankreatitíde. Výška jeho hladiny súvisí s veľkosťou tumoru, malé tumory totiž nemávajú zvýšené hladiny, hladiny nad 100 U/ml už poukazujú na zlú prognózu a inoperabilné tumory majú zvyčajne hladinu nad 300 U/ml. Ale len za pomoci hladiny CA 19-9 nemôžeme rozlíšiť medzi benígnym tumorom, prekursorom karcinómu a karcinómom. Jeho hodnota pod 37 U/ml, ak nie je prítomná cholangitída a cholestáza, poukazuje na benígny tumor, ale na určenie diagnózy potrebujeme ďalšie vyšetrenia. Observácia pacientov s negatívnou krvnou skupinou Lewis nemá význam, lebo tí nedokážu tvoriť CA19-9. Ďalším používaným markerom je CEA, no v pankreatobiliárnej oblasti je jeho význam obmedzený. Obidva spomínané onkomarkery sa požívajú v oblasti cholangiocelulárneho karcinómu, aj keď v štúdiách nachádzame veľkú variabilitu v senzitivite a špecifickosti od 50 do 98 %. Pri diferenčialnej diagnostike medzi cholangiocelulárnym a hepatocelulárnym karcinómom pomáha AFP. CEA aj CA 19-9 bývajú zvýšené pri karcinóme žľčníka, ale nemajú diagnostický význam, lebo nemajú dostatočnú senzitivitu a špecifickosť (3).

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je celosvetovo 5. najčastejšie malígne ochorenie, cholangiocelulárny karcinóm je príčinou asi 2% všetkých malignít, no pečeň je častejšie postihnutá sekundárne metastázami abdominálnych nádorov drénovaných cestou v. portae. Pravidelné a systematické sledovanie hladiny onkomarkerov v sére má význam v skorom zachytení recidívy ochorenia, ktorú signalizuje skôr dynamika markera ako jeho absolútna hodnota. Významne dopĺňajú diagnostický algoritmus hepatálnych tumorov. Pri HCC bol prvým onkomarkerom na detekciu a klinické sledovanie pacientov AFP. Elevácia hladín AFP v sére je prítomná pri viacerých pečeňových ochoreniach a preto treba zhodnotiť jeho koncentráciu, pri vyššej ako 500 ng/ml je veľká pravdepodobnosť HCC, pri nižšej sa jedná skôr o benígne ochorenie. Avšak jeho koncentrácia v sére nepoukazuje na prognostické faktory ako je veľkosť tumoru, štádium alebo progresia ochorenia. Vysoké percento jeho glykoformy AFP-L3 je spojené so zlou diferenciáciou, malígnymi charakteristikami, horšími funkciami pečene a väčšou hmotou nádoru. Za senzitívny marker v diagnostike HCC a v diferenciálnej diagnostike medzi HCC a nenádorovými ochoreniami pečene je považovaný GPC-3. Senzitivita v diagnostike HCC môže byť zvýšená súčasným stanovením AFP a DCP, ich kombinácia by mohla zvýšiť včasnú detekciu HCC u pacientov s chron. hepatitídou B. Vo včasnej diagnostike HCC je vhodné použiť kombináciu markerov AFP a AFU. Ďalším onkomarkerom, ktorého elevácia môže byť prítomná aj pri malých nedetekovateľných tumoroch je GOLPH 2. Ako diagnostický marker v detekcii HCC možno využiť TSGF. Ako pomocný marker v diagnostike HCC je používaná GMT (5).

V diagnostike **cholangiocelulárneho karcinómu (CCA)** môže byť stanovenie onkomarkerov užitočné, CA 19-9 je často využívaný ako skríningový marker CCA u pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou. Ďalším je „univerzálny“ marker CEA, ktorého hodnoty majú význam v určení prognózy ochorenia (tá je u CCA zlá). U pacientov s CCA je ako nezávislý negatívny prognostický faktor považovaná zvýšená hladina CRP v čase diagnózy. Všeobecne platí, že invázia tumoru vyvolá zápalovú odpoveď a eleváciu CRP. Detekciu intrahepatálneho CCA vo včasnom štádiu ako aj odlíšenie od HCC umožňuje stanovenie CYFRA 21-1. V diagnostike CCA je zaujímavý aj nový onkomarker M2-PK. U pacientov s CCA sú zvýšené aj hladiny serotonínu a môžu byť zvýšené hladiny

Chromogranínu A, ktoré sú ale zvýšené aj u cirhotikov a najmä u pacientov s neuroendokrinnými tumormi (5).

Incidencia **karcinómu žalúdka** je celosvetovo na 4. mieste. Má vysokú mortalitu a to súvisí s tým, že väčšina prípadov je zistená v pokročilom alebo už inoperabilnom štádiu. Sérové markery používané pri karcinóme žalúdka sú zvýšené často, no zvyčajne v pokročilom štádiu ochorenia, preto je ich význam diskutabilný. Využívajú sa na monitoring liečby po chirurgickom zákroku, na zachytenie recidívy alebo metastáz, teda aj na stanovenie prognózy. Markery vyšetřované v sére sú CEA, C19-9 a C72-4, medzi menej používané patria CA 242, C50, C125 a AFP, v 4. štádiu ochorenia bývajú zvýšené Cyfra 21-1, TPS a TPA, no majú len prognostický význam a štandardne sa nepoužívajú. Z vyšetřovaných markerov býva pozitívny CEA v 21%, C19-9 v 27,8% a C72-4 v 30% novozistených prípadoch, zvýšená hodnota aspoň jedného z nich signalizuje vysoké riziko recidívy a to aj v iniciálnom štádiu ochorenia. Ak bol marker elevovaný v čase zistenia diagnózy, pri recidíve ochorenia býva často zvýšený tiež, preto sa tieto tri markery používajú na zistenie recidívy ochorenia a ako indikátory účinnosti liečby. V prípade recidívy ochorenia bývajú zvýšené o 2-3 mesiace skôr, ako je možné recidívu zachytiť zobrazovacími metódami. Z biomarkerov môže byť pozitívny HER2 receptor, kde pacienti môžu profitovať z liečby anti-HER2 protilátkami. Pri GIST-och zase nachádzame veľmi často KIT proteín s mutáciou v KIT géne, čo je prediktívnym faktorom úspešnosti liečby imatinibom, odpoveď na liečbu však závisí od typu mutácie. Pri familiárnom karcinóme žalúdka je zaujímavá mutácia CDH1, ktorá spôsobuje agresívne správanie tumoru, zlú prognózu a pri ktorej je až 40% riziko vzniku lobulárneho karcinómu prsníka. Preto sa odporúča profylaktická gastrektómia. Pri onkomarkeroch karcinómu žalúdka je dobré spomenúť, že na základe analýz proteomiky a genomiky sa ako sľubné na diagnostiku včasných štádií karcinómu žalúdka javia novoobjavené nádorové markery, ale tu je ešte potrebný ďalší výskum (4).

Neuroendokrinné nádory (NET) majú rôznorodú biologickú a klinickú charakteristiku a aj keď v rôznom percente (10-90%) sú malígne a vytvárajú metastázy, ich prognóza je lepšia ako klasických karcinómov v GIT-e. Klinický obraz sa odvíja od lokalizácie nádoru, od funkčnosti nádoru, teda od prítomnosti alebo neprítomnosti symptómov hormonálnej nadprodukcie, ako je karcinoidový syndróm, hypoglykémia alebo rezistentný peptický ulkus gastroduodena. Nefunkčné NET-y majú horšiu prognózu súvisiacu s neskoršou klinickou manifestáciou. Stanovenie diagnózy závisí od hormonálnej produkcie nádoru alebo lokálnych príznakov, používajú sa aj zobrazovacie metódy. Onkomarkery a biomarkery pomôžu v predpovedaní prognózy ochorenia, monitorovaní odpovede na liečbu a môžu včasne zachytiť recidívu. Pri pacientoch s týmito nádormi využívame 5-HIOK, NSE a chromogranín A. Nové, ktoré sa do praxe zavádzajú, sú pankreastatín a neurokinín A. 5-HIOK je koncový produkt metabolizmu tryptofánu a vyšetřuje sa z 24-hodinovej vzorky moču po predošlom vylúčení potravín s vysokým obsahom tryptofánu a jej normálna hladina je 0-8,9 mg/24 hodín, hodnota nad 25 mg/24 hodín podporuje diagnózu NET-u. Ako onkomarker pri NET-och slúži aj hladina NSE v sére, aj keď jej špecificita je o niečo nižšia ako pri chromograníne A (CgA). CgA stanovujeme s cieľom hodnotiť efektivitu liečby. Elevovaná sérová hladina CgA bola dokázaná u 85-100 % pacientov s NET-om, či už bol nádor funkčný, alebo nie. Špecificita CgA je 98,4 % a senzitivita 62,9 %. Význam merania CgA narastá, keď je 5-HIOK negatívna, ale jeho meranie nie je špecifickejšie ako 5-HIOK. (6) Vysoká hladina CgA sa tiež spája s nenádorovými ochoreniami a stavmi od endokrinných chorôb, chorôb pečene, chronickej pankreatitídy, koroárnej insuficiencie, hypertenzie, až po užívanie PPI (3). Z nových onkomarkerov sa ako senzitívny a špecifický marker na diagnostiku NET-ov ukázal pankreastatín (PST), na rozdiel od CgA ale nestúpa pri liečbe PPI (6).

Záver Onkomarkery nie sú používané samostatne ako skrining alebo diagnostika nádorov, pretože väčšina nádorových markerov nie je špecifická len pre jeden druh malignity a môže byť zvýšená aj u pacientov, ktorí nemajú nádorové ochorenie vôbec. Na druhej strane nie každý onkologický pacient má zvýšenú hladinu onkomarkerov, pretože onkomarkery sa do cirkulácie uvoľňujú až po ischemizácii a nekrotizácii nádorových štruktúr v pokročilejších štádiách, teda najmä u pacientov v skorých štádiách malígneho ochorenia sú hodnoty onkomarkerov väčšinou v norme. Aj keď onkomarkery nie sú vhodné na diagnostiku alebo skrining, u pacientov s už potvrdeným malígnym ochorením môžu byť dobrým ukazovateľom stagingu ochorenia, úspešnosti liečby alebo prípadných recidív a v konečnom dôsledku prognózy.

Zdroje:

1. Prínos určovania nádorových markerov kolorektálneho karcinómu z hľadiska onkochirurga
Marián Príbělský, Juraj Kaušitz
2. Nádorové markery pri sledovaní účinnosti liečby kolorektálneho karcinómu
Mílada Mikulová
3. Nádorové markery pankreasu a žlčových ciest
Peter Makovník
4. Nádorové markery pri karcinóme žalúdka
Július Pataj
5. Nádorové markery pri karcinóme pečene
Martin Sabol, Juraj Kaušitz, Miguel Rodriguez Arciniegas, Róbert Donát, Štefan Durdík
6. Nádorové markery pri nádoroch GIT neuroendokrinného pôvodu
Soňa Kiňová, Michal Koreň

Gastroenterológia pre prax, ročník 14, 2015, číslo 4

Str. 131-150, Vydavateľ: A-medi management,ls.r.o., Kupeckého 3, 82108 Bratislava
IČO 44057717, ISSN 1336-1473, EV3194/09

Vybral a upravil: MUDr. Igor Dubeň, OMICHE, FNsP FDR BB