

Nádorové markery v diagnostice a terapii u nádorů GIT

Holubec L.

Radiodiagnostické a onkologické
oddělení, FN Plzeň



Nádorové markery - definice

- Jsou látky produkované maligními buňkami či organismem jako odpověď na nádorové bujení.
- Vyskytují se ve tkáni zhoubného nádoru (celulární nádorové markery) či v tělních tekutinách (humorální nádorové markery).
- Produkce samotným nádorem (s nádorem asociované antigeny), nebo jinými tkáněmi jako odpověď na maligní proces v organismu (indukované nádorové markery).

Historie

- 1928 *Ascheim a Zondek* *hCG*
- 1936 *Gutman* *PAP*
- 1957 Bjorklund TPA
- 1963 Abelev AFP
- 1965 Gold CEA
- 1979 Koprovski CA 19 - 9
- 1979 Wang PSA
- 1981 Best CA 125
- 1983 Kufe CA 15-3

Ideální nádorový marker

- **Produkce je pouze u maligních onemocnění.**
- **Je orgánově specifický.**
- **Vyskytuje se ve vysokých koncentracích v biologických tekutinách.**
- **Koreluje s velikostí nádoru.**
- **Koreluje se stádiem onemocnění.**
- **Koreluje s prognózou.**

Statistické pojmy používané při hodnocení nádorových markerů

Senzitivita- % správně pozitivních výsledků z daného souboru.

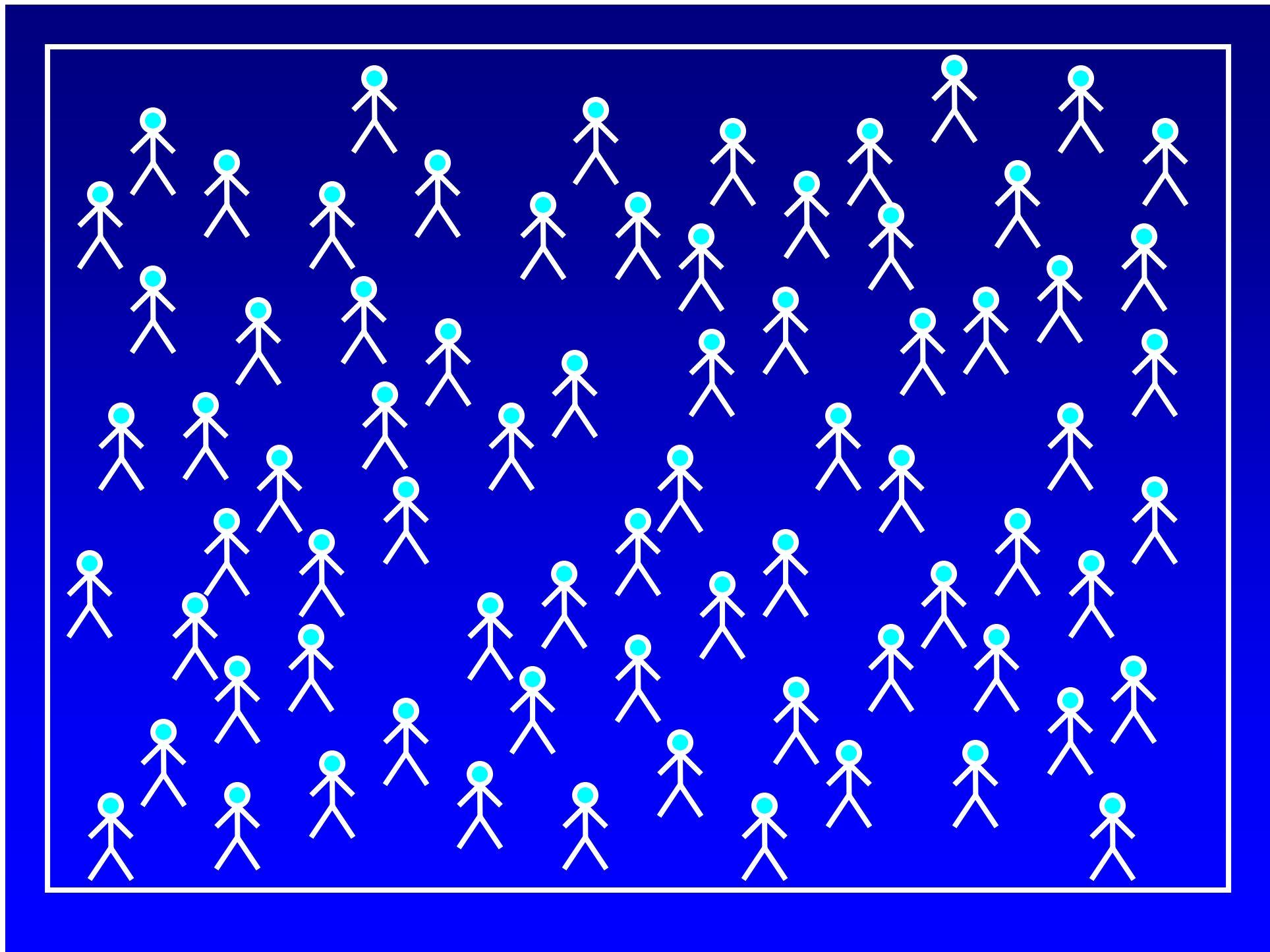
Specifita- % správně negativních výsledků z daného souboru.

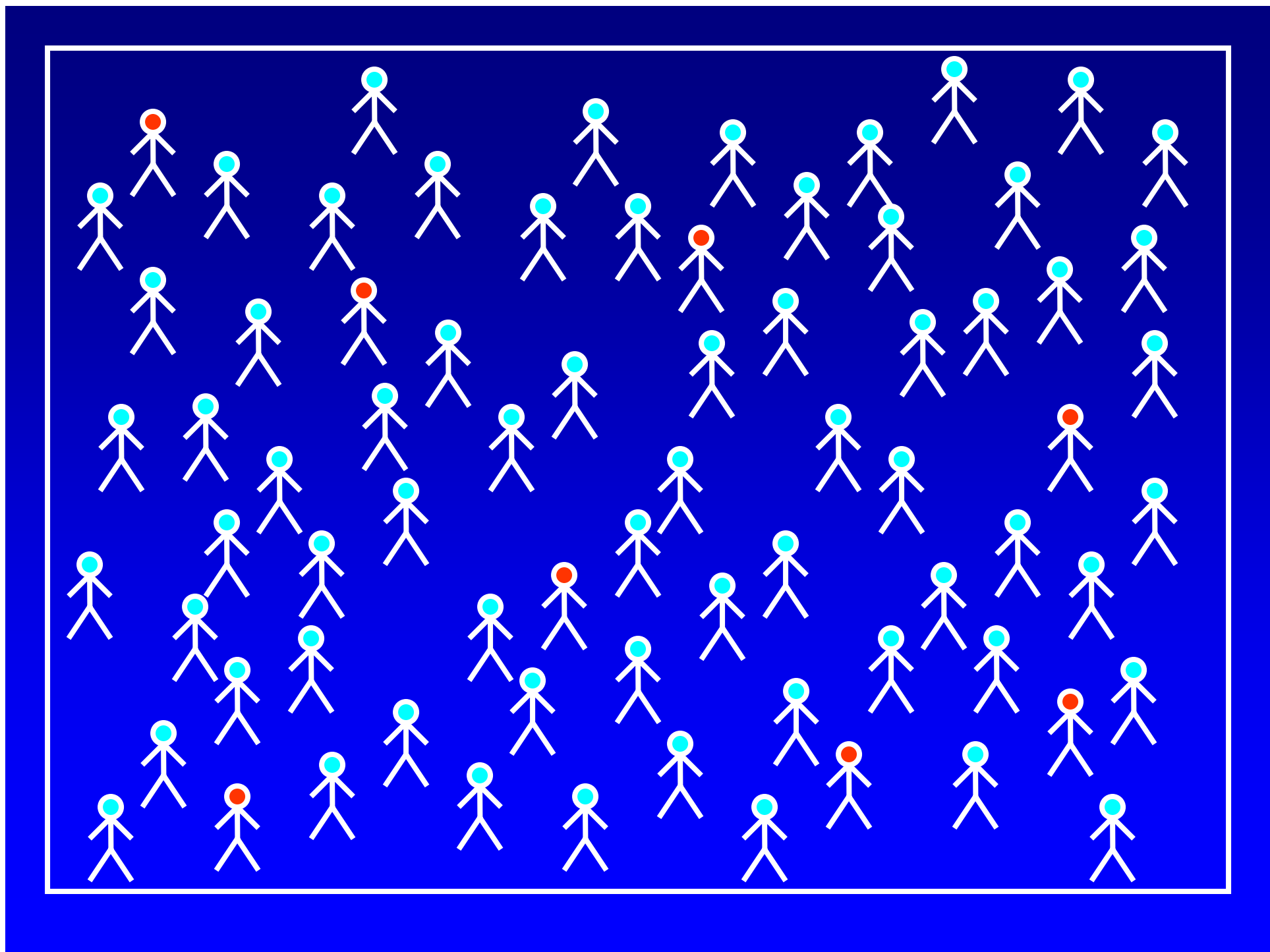
Cut off- hraniční hodnota, diskriminační hladina

PV+ (Pozitivní prediktivní hodnota)- udává v % s jakou pravděpodobností bude mít pacient hledanou chorobu, když bude výsledek testu pozitivní.

PV- (negativní prediktivní hodnota)- udává v % s jakou pravděpodobností nebude mít pacient hledanou chorobu, když bude výsledek testu negativní.

RR (relativní riziko)- kolikrát se zvýší riziko možných metastáz zvýšením nádorového markeru nad cut off.





100 % senzitivita =

**žádný falešně negativní
výsledek testu**

100 % specificita=

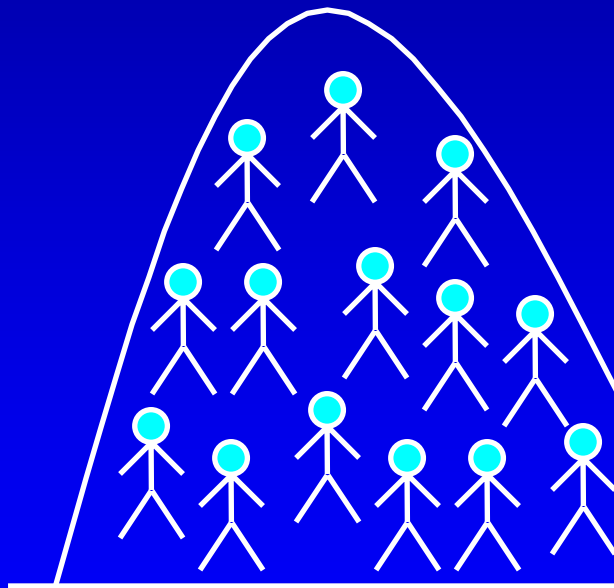
**žádný falešně pozitivní
výsledek testu**

organová specificita ?

nádorová specificita ?

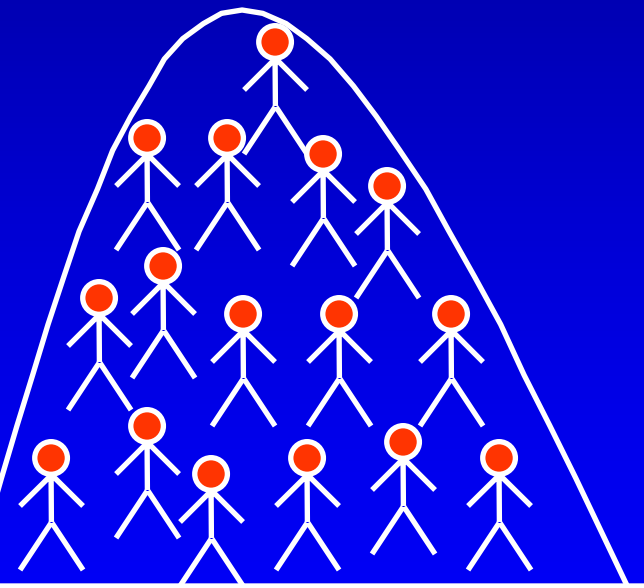
Ideální varianta

specificita 100%



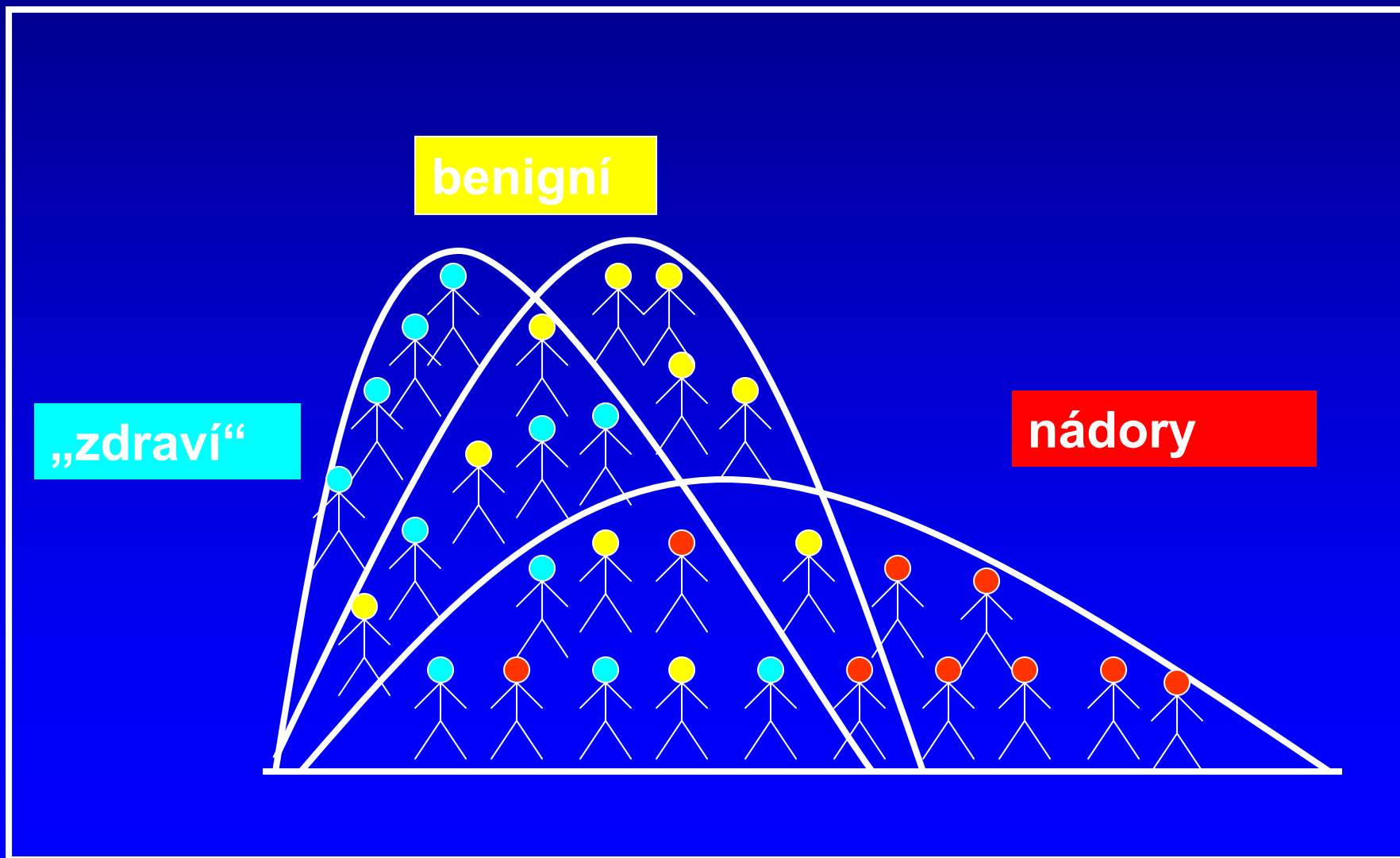
zdraví

senzitivita 100%

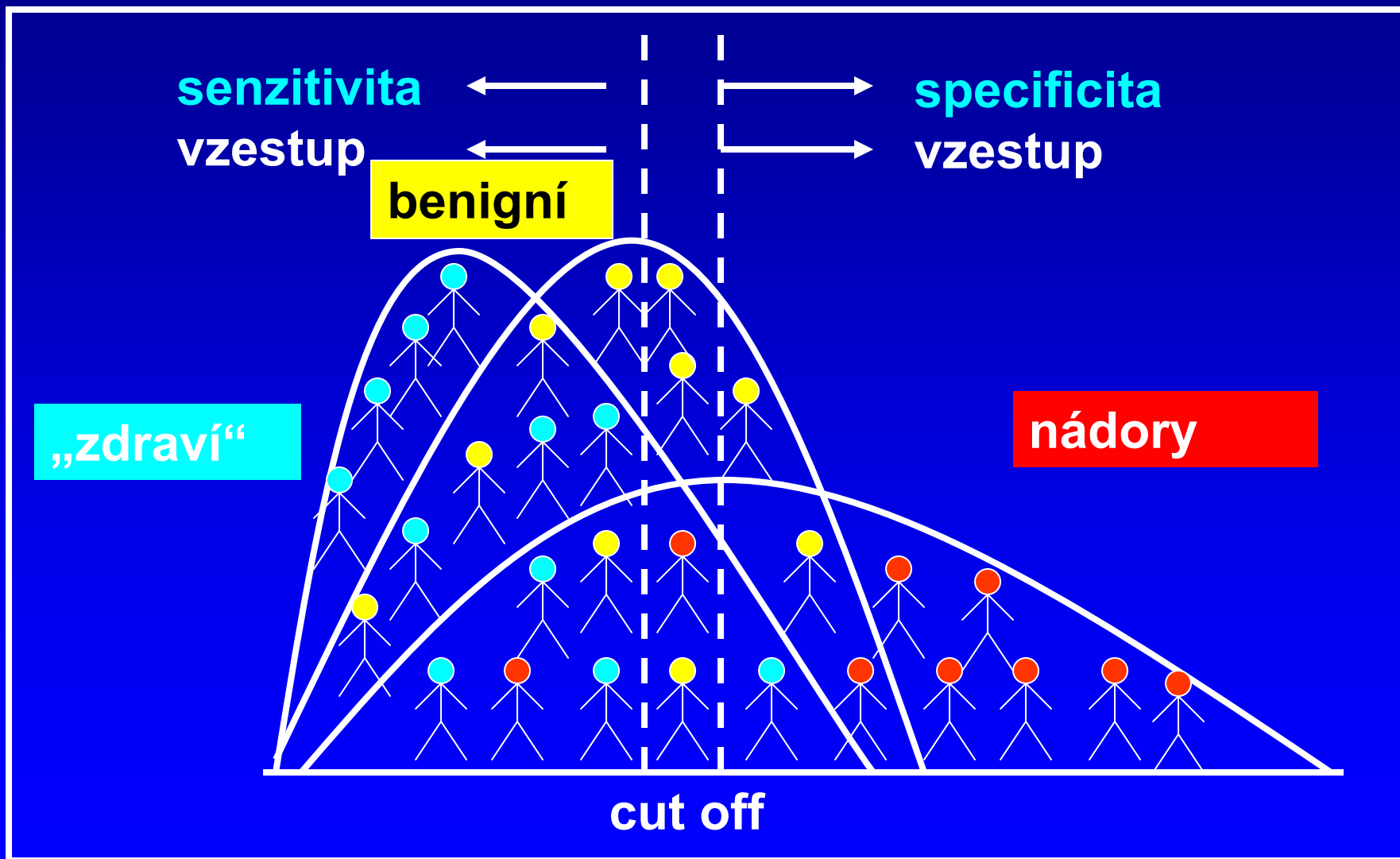


**Nádorové
onemocnění**

Skutečnost



Skutečnost



Klinický význam nádorových markerů u nádorů GIT

- Screening
- Primární diagnostika
- Staging
- Prognóza
- Sledování průběhu choroby (follow up)
- Monitorace terapie

Klinický význam nádorových markerů- screening

- Vzhledem k nízké diagnostické senzitivitě a specifitě se **nedoporučuje**
(např. pro KRK- SN 70% při SP 95%= marker nezachytí 30% nemocných x 5% zdravých označí jako pozitivní)
- Skupiny s vysokým rizikem- **omezeně**
(např. AFP u nemocných s jaterní cirhózou- riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu)

Klinický význam nádorových markerů- primární diagnostika

- Vzhledem k nízké diagnostické senzitivitě a specifitě se **nedoporučuje**
- X** Mohou napomoci při hledání primárního nádoru u prokázaných metastáz (např. elevace CA 19-9 u CA pankreatu), event. v dif.dg. u pacientů u pacientů se suspektním nádorem (elevace CEA- adenokarcinom)

**Senzitivity předoperačních hodnot při
specificitě 97,5 % a 95 % ve srovnání s
kontrolní skupinou zdravých osob
(kolorektální karcinom, 150 pacientů)**

	CEA <i>ng/ml</i>		CA 19-9 <i>U/ml</i>		CA 72-4 <i>U/ml</i>	
SP	Cut off	SN	Cut off	SN	Cut off	SN
97,5%	3,7	42%	34,2	30%	3,0	35%
95%	3,3	42%	32,9	30%	2,8	47%

Klinický význam nádorových markerů- staging, prognóza

- Vysoká hodnota markeru může upozornit na špatně určené nižší stadium choroby (elevace CEA u KRK).
- Patologická hodnota markeru před primární terapií je obecně negativní prognostický znak (elevace CEA, CA 19-9 u KRK).

Význam NM - prim.DG

→ Předoperační hodnoty
NM u 150 pacientů s
KRK

	CEA <i>ng/ml</i>	CA19-9 <i>U/ml</i>	CA72-4 <i>U/ml</i>
Primární nádor (pT)	r = 0,42	r = 0,02	r = 0,26
	p < 0,003	p < 0,9	p < 0,3
Postižení uzlin (pN)	r = 0,41	r = 0,013	r = 0,19
	p < 0,05	p < 0,9	p < 0,4
Metastázy (pM)	r = 0,12	r = 0,57	r = 0,19
	p < 0,4	p < 0,001	p < 0,4
Staging	r = 0,30	r = 0,43	r = 0,23
	p < 0,03	p < 0,02	p < 0,3
Grading	r = 0,08	r = 0,26	r = 0,05
	p < 0,6	P < 0,2	p < 0,3

Prognostické faktory: 2-leté DFI u pacientů s KRK stadia II., III. (n= 97)

Klinické parametry	p
Stadium III.	0.006
pT4	0.007
pN2	0.0001
Předoperační CEA > 5.0 ng/ml	0.02
Předoperační CA 19-9 > 28 U/ml	0.0001

Klinický význam nádorových markerů- follow up

- ANO- hlavní doména indikace těchto vyšetření
- Analýza NM v krvi je přínosná pro hodnocení remise, resp. podezření na reziduální tumor
- Vzestup hladin NM představuje včasné upozornění (předchází klinickou dg.nezřídka o více než 6M) na návrat choroby (lead time).
- Je vhodné sledovat kinetiku NM a hodnotit i výrazné změny v rámci referenčních mezí (individuální hladiny NM- výrazný nárůst koncentrace ve 3 následujících odběrech je susp. z recidivy event. progresu onemocnění)

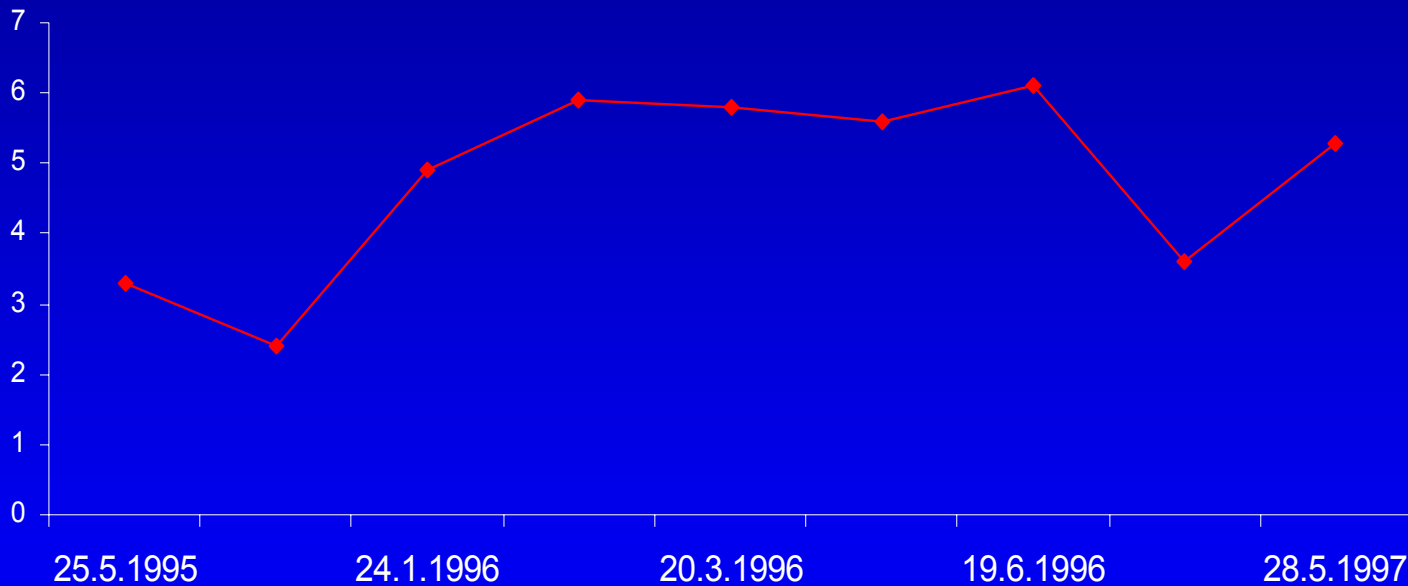
Follow up - Ca kolorekta

Muž, 54 let, stadium I

Chemoterapie →

Radioterapie →

CEA



čas

↑
↑
↑
29.5.95

Remise



Progrese



Meta - stabilizovaný stav



Operace



1.příznak



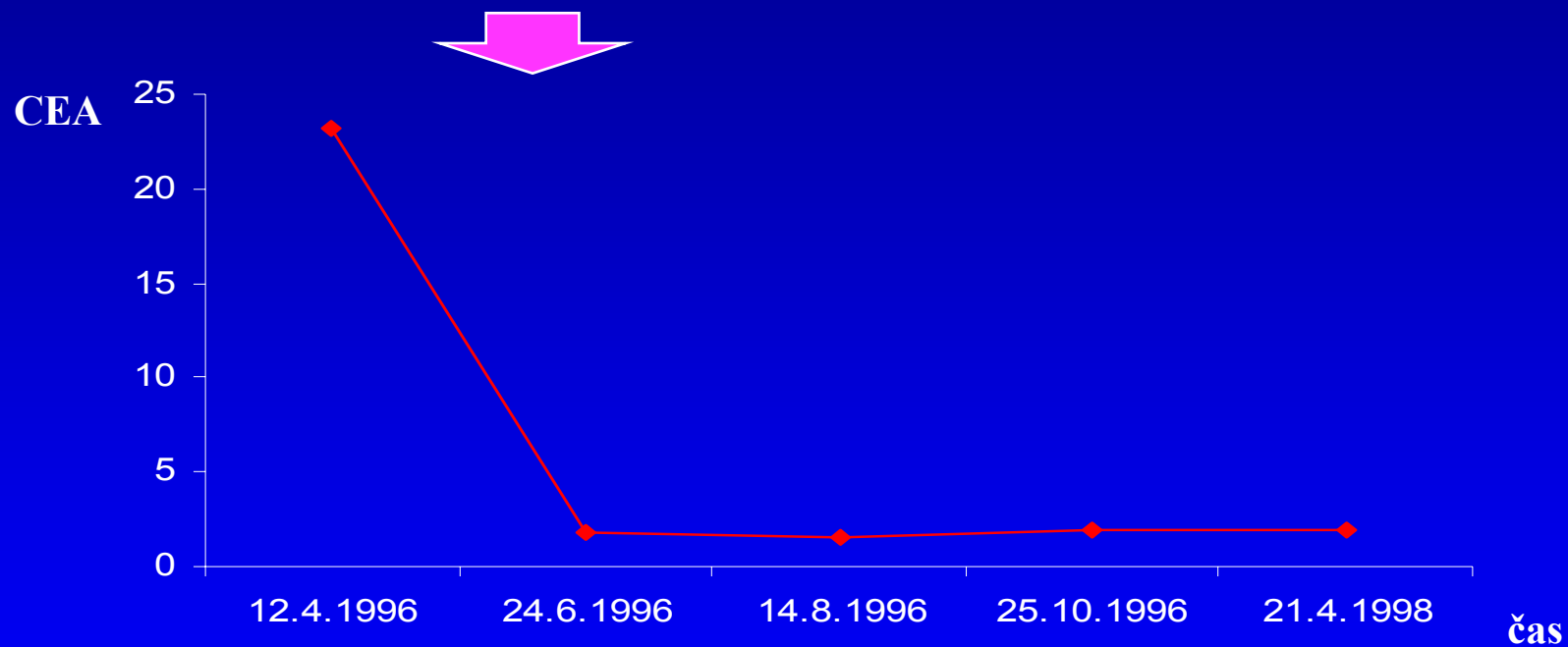
Follow up - Ca kolorekta

Muž, 73 let, stadium I

Chemoterapie



Radioterapie



Remise



15.4.96

Progrese



Meta - stabilizovaný stav



Operace

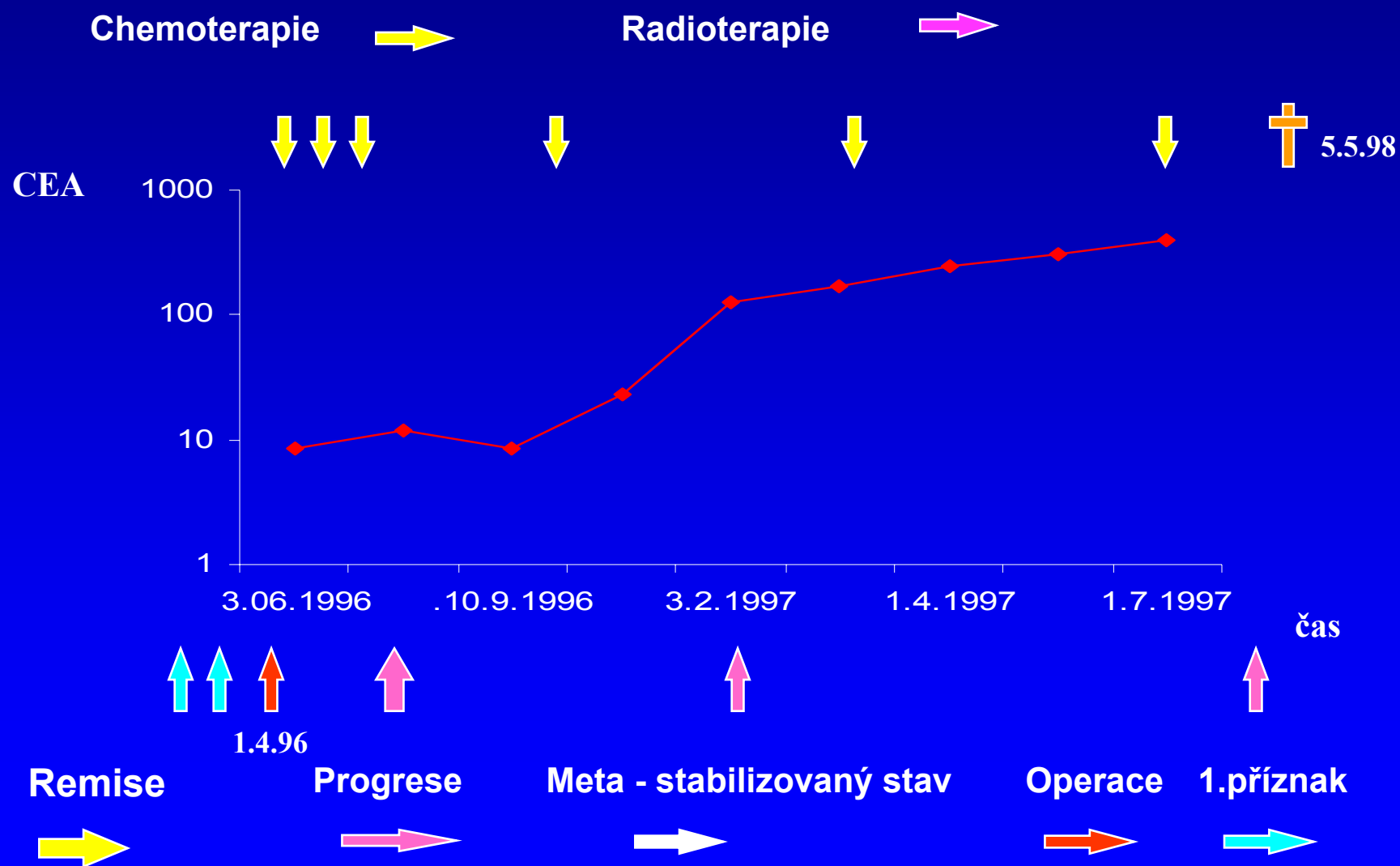


1.příznak

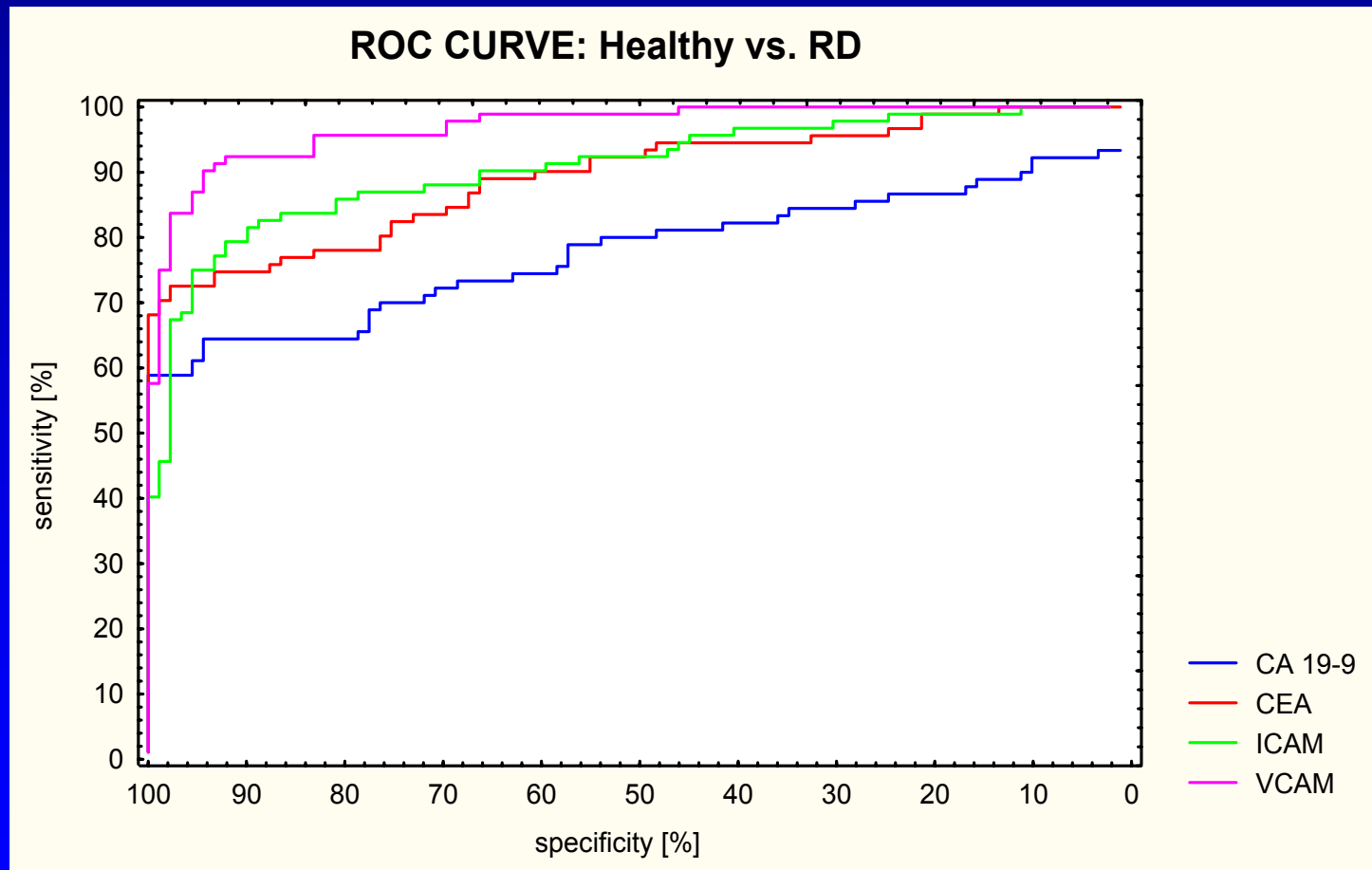


Follow up - Ca kolorekta

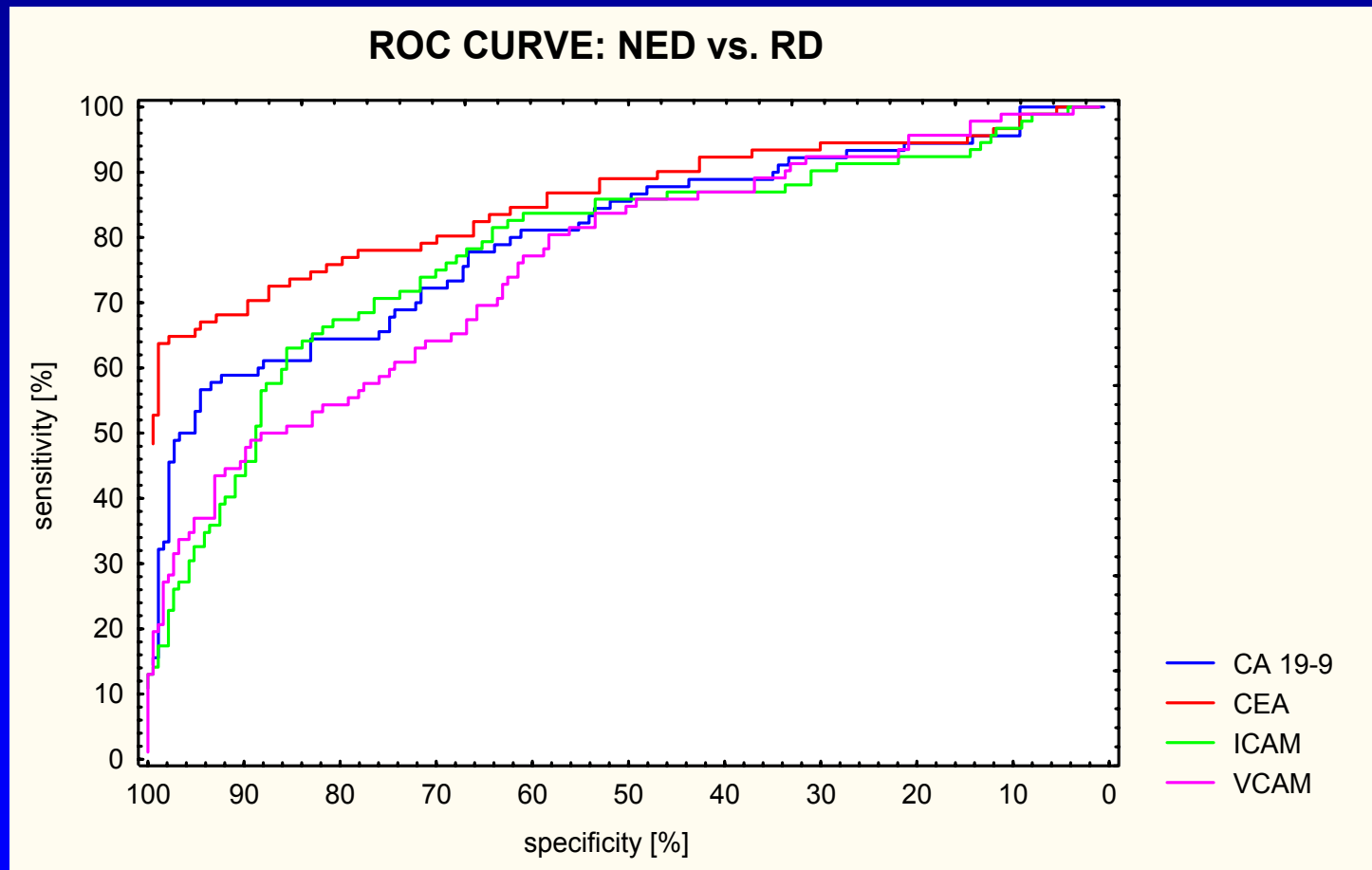
Žena, 55 let, stadium IV.



Význam NM pro detekci jaterních metastáz v průběhu follow up



Význam NM pro detekci jaterních metastáz v průběhu follow up



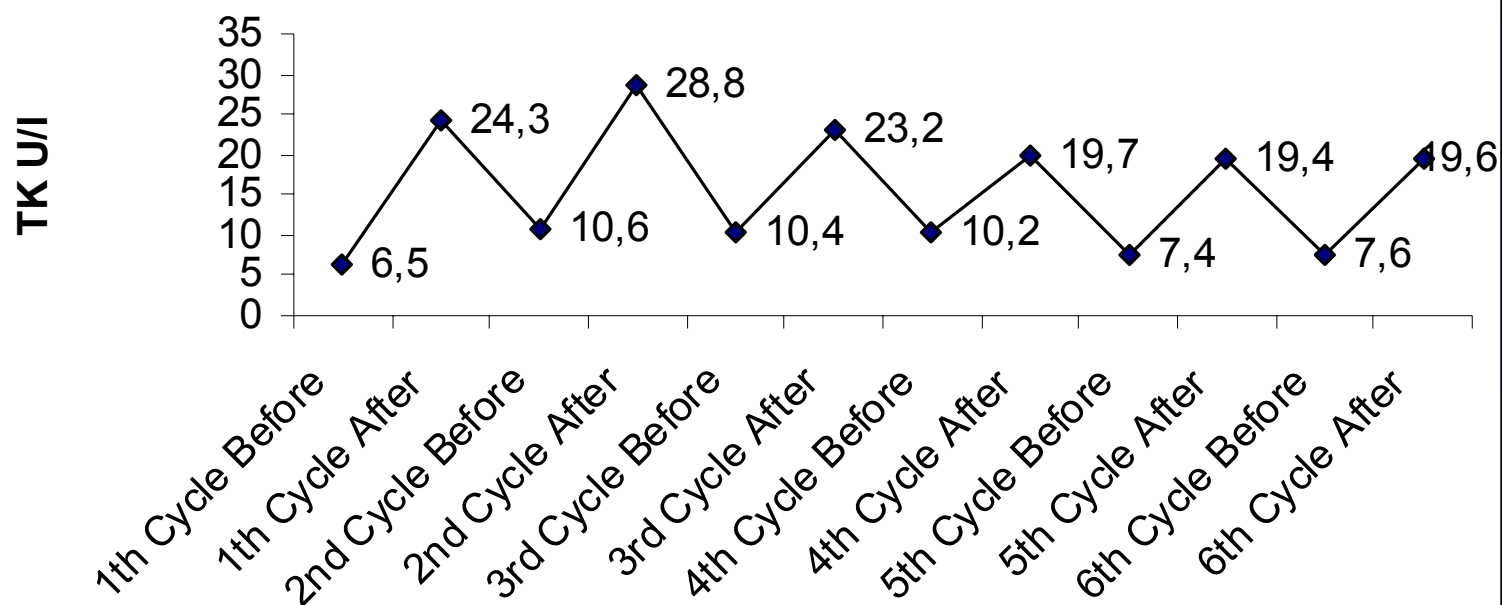
Klinický význam nádorových markerů- efekt terapie

- ANO- nutno správně volit intervaly odběrů krve vzhledem k biologickému poločasu markerů
- Pokud nejsou markery vyšetřovány v průběhu terapie, je optimální vyšetřit NM 3-4 týdny po skončení terapie.

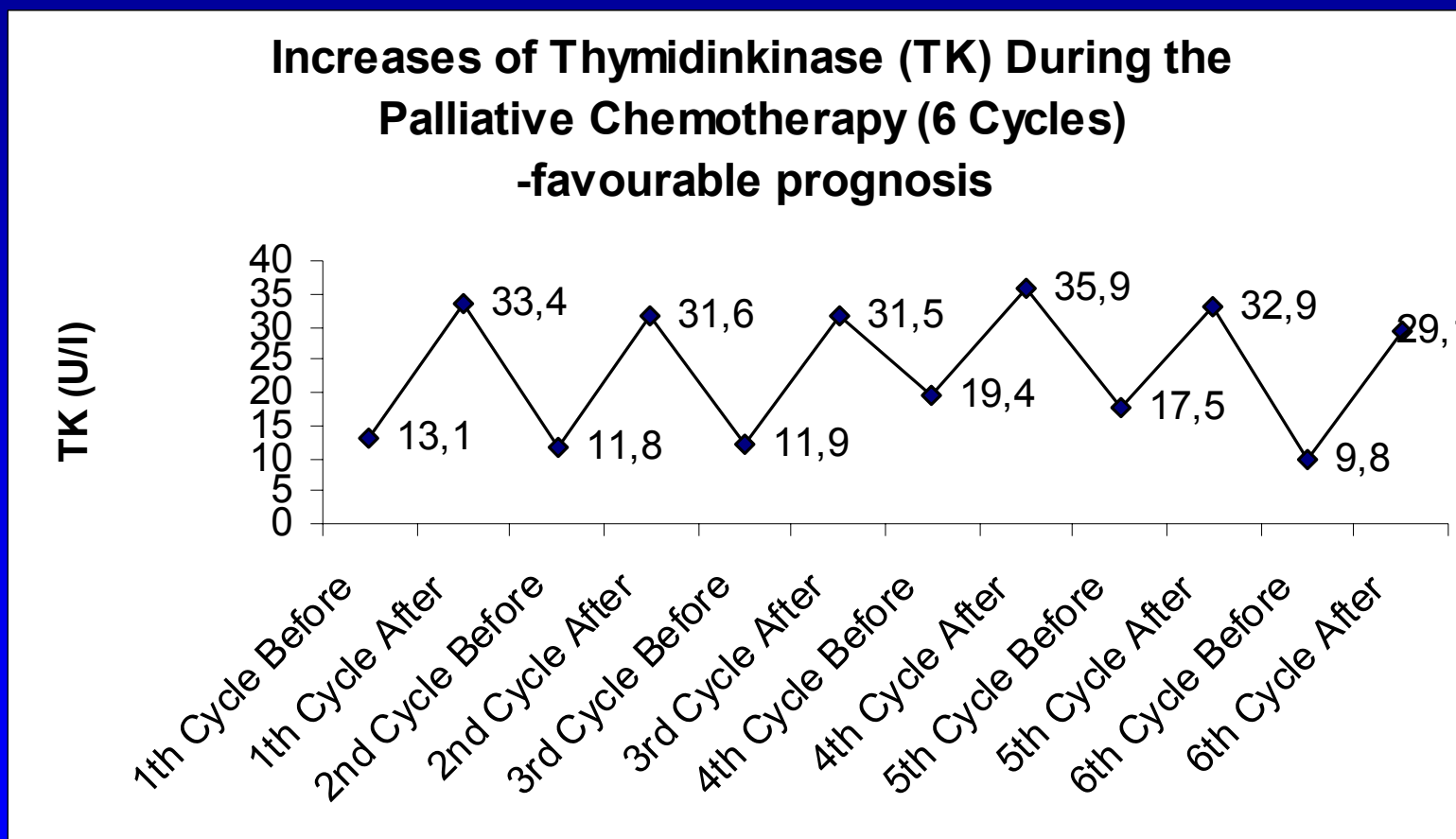
Marker	Poločas (dny)
CEA	14
CA 19-9	5
AFP	5
TK	2

Změny kinetiky thymidinkinázy (TK) v průběhu adjuvantní chemoterapie (muž 55 let CA kolon, st. III, De Gramont)

Increases of Thymidinkinase (TK) During Adjuvant Chemotherapy (6 Cycles)

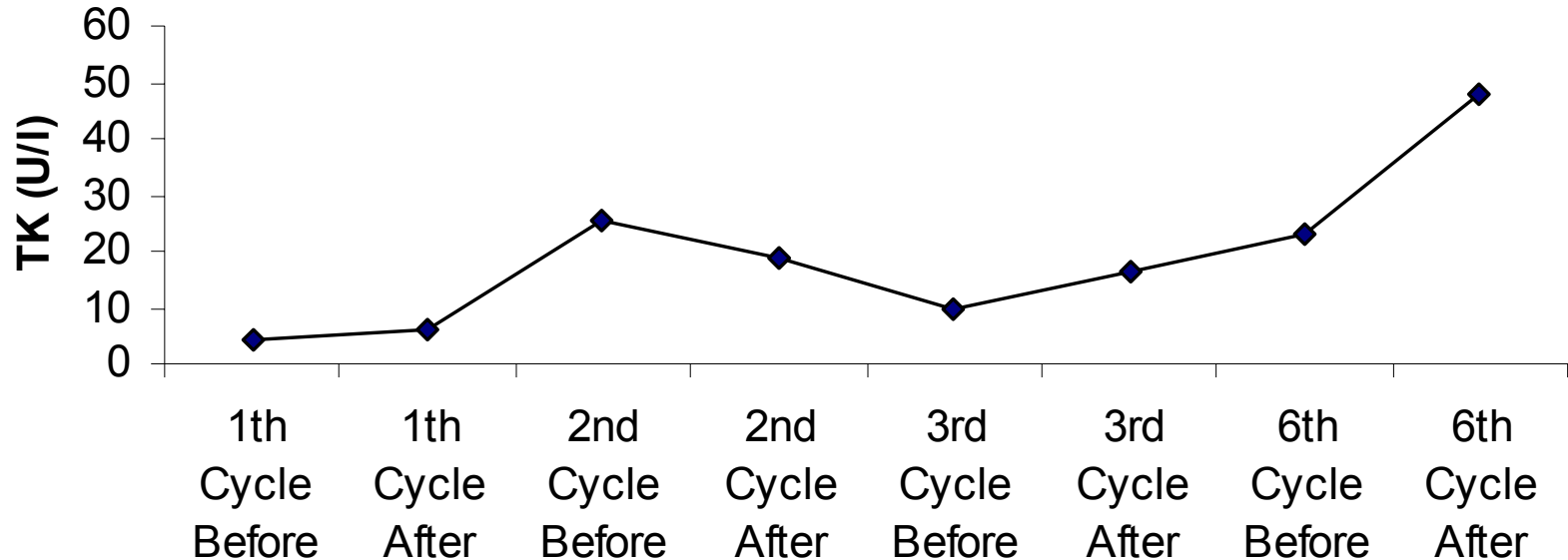


Změny kinetiky thymidinkinázy (TK) v průběhu paliativní chemoterapie (muž 59 let CA kolon, st. IV, FOLFIRI)



Změny kinetiky thymidinkinázy (TK) v průběhu paliativní chemoterapie (žena 62 let CA kolon, st. IV, FOLFIRI)

**Increases of Thymidinkinase (TK) During the Palliative Chemotherapy (6 Cycles)-
unfavourable prognosis**



Klinický význam nádorových markerů- efekt terapie

- Během terapie: nárůst o 25% značí progresi onemocnění, pokles o více než 50% parciální remisi (kompletní remisi nelze pomocí změn v hladinách markerů hodnotit)- doporučení EGTM, NACB ?

CEA and CA19-9 – progrese v průběhu adjuvantní chemoterapie

Date	CEA	CA 19-9
22. 1. 2003	1.2	11.2
24. 1. 2003	1.3	10.2
5. 2. 2003	1.7	10.2
7. 2. 2003	1.7	11.2
19. 2. 2003	1.6	11.2
21. 2. 2003	4.5	68
5. 3. 2003	5.6	99
7. 3. 2003	5.4	102

CEA and CA 19-9- úspěšná paliativní chemoterapie

Date	CEA	CA 19-9
31. 3. 2003	191	321
2. 4. 2003	245	350
14. 4. 2003	174	202
16. 4. 2003	181	184
28. 4. 2003	169	141
30. 4. 2003	108	181
9. 6. 2003	14	90.2
11. 6. 2003	14	78.8

CEA a CA 19-9- neúspěšná paliativní chemoterapie

Date	CEA	CA 19-9
17. 2. 2003	349	688
19. 2. 2003	346	717
18. 3. 2003	259	799
20. 3. 2003	293	804
15. 4. 2003	306	664
17. 4. 2003	288	670

Klinický význam nádorových markerů- frekvence vyšetření

- Doporučená frekvence vyšetření:
 - 1 měsíc v prvním roce po primární terapii
 - 2 měsíce ve druhém roce
 - 3 měsíce v dalších letech sledování
 - Koncentrace markeru má být dále vyšetřena:
 - Před nasazením terapie
 - Po skončení terapie (biologický poločas!)
 - Při změně terapie
 - Při nejasném průběhu nemoci

Doporučené NM - jícen

- Horní část jícnu (především epidermoidní CA)
 - Hlavní marker: SCCA
 - Doplnkový marker: CYFRA 21-1
- Dolní část jícnu (především adenokarcinom)
 - Hlavní marker: CA 72-4, CEA

Doporučené NM - žaludek

- Hlavní marker: CA 72-4
- Doplnkové markery: CEA, CA 19-9

Primární dg.: CA 72-4, CEA, CA 19-9 (SN 48%, 43%, 41%)

Detekce metastáz: CA 72-4, CEA, CA 19-9 (SN 69%, 54%, 48%)

Doporučená kombinace: CA 72-4 + CEA (SN 72%)

Doporučené NM - kolorektum

- Hlavní marker: CEA
- Doplnkové markery: CA 19-9, CA 242

Předoperační hodnoty: elevace CEA, CA 19-9- prognóza
DFI, OS, korelace se stadiem choroby

Kontrola efektu terapie: CEA- kontrola reziduální choroby po
operaci, kontrola efektu CHT

Follow up: CEA (SN 55-70%), CA 19-9 (SN 45-60%)

Doporučená kombinace: CEA + CA 19-9

Doporučené NM - karcinomy jater

- Hepatocelulární karcinom:
 - Hlavní marker: AFP (SN 80-90%)
u nemocných s cirhózou (riziko HCC 40x vyšší): screening AFP 2x ročně, lead time AFP: 8m
- Cholangio CA jater, žlučníku, Vaterské papily:
 - Hlavní marker: CA 19-9
Pro dif.dg.vzhledem k benigním chorobám žlučových cest (provázených ikterem)- cut off 120 kU/l
- Sekundární meta jater (meta adenoCA GIT, prsu, plic)
 - Hlavní marker CEA (SN až 90%)

Doporučené NM - karcinomy pankreatu

- Hlavní marker: CA 19-9 (SN až 75%)
pro dif.dg. vzhledem k chronické pankreatitidě-
cut off 120 kU/l.
CA 19-9 pomáhá upřesnit interpretaci u nejasných nálezů
zobrazovacích metod (CT, ERCP aod.).
CA 19-9 >500 kU/l: špatná prognóza, většinou svědčí pro
lymfogenní či hematogenní šíření nádoru.
- Doplnkový marker: CEA (SN 40%)

Co by měl vědět klinik

- ➔ **Negativní výsledek ještě neznamená, že nádorové onemocnění není přítomno.**
- ➔ **Nádorové markery pokud možno stanovovat jednou metodikou či v jedné laboratoři.**
- ➔ **Hodnoty nádorových markerů mohou být ovlivněny celou řadou procesů (preanalytických a analytických).**
- ➔ **Pro kvalitní klinické zhodnocení je nutná úzká interdisciplinární spolupráce.**

Souhrn

Screening + prim.dg

Ne

Kontrola efektu terapie

Omezeně

Follow up

Ano

Prognóza

Omezeně

Staging

Omezeně

Děkuji za pozornost