

## Solubilní cytokeratinové markery a jejich význam pro prognózu chirurgického řešení jaterních metastáz.

Holubec L. jr, Třeška V., Topolčan O., Sutnar A., Liška V., Svobodová Š., Špišáková M., Pražáková M., Čásová M., Roušarová M., Fínek J.

*Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze*

### Úvod

Jedinou radikální léčbou u nemocných s primárním či sekundárním nádorem jater je resekcí výkon. Radikální jaterní resekci (LR) lze v době stanovení diagnózy provést pouze u 15-20% pacientů. Další metodou volby u pacientů, kde nelze provést radikální chirurgický výkon je provedení radiofrekvenční ablace (RFA), která však má ve srovnání s radikální resekci horší léčebné výsledky a recidivu lze očekávat u 40-80% takto léčených pacientů. Cílem práce bylo zhodnotit význam stanovení nádorových markerů pro prognózu metastatického procesu do jater.

### Metodika

Soubor nemocných tvořilo 46 nemocných (medián věku 62 let, min.-max. 48-82 let), kteří byly operováni na chirurgické klinice Fakultní nemocnice pro metastatické postižení jater. U 34 pacientů (71%) se jednalo o metastázy kolorektálního karcinomu, u 12 pacientů (29%) se jednalo o metastázy jiných nádorových lokalizací (prs, pankreas, žlučník). U 27 pacientů byla provedena radikální resekce jater (liver resection= LR), u 19 pacientů byla provedena radiofrekvenční ablace (RFA), která je považována za výkon paliativní.

**MONITOROVÁNÍ A PREDIKCE V ONKOLOGII**

U všech nemocných byly vybrány následující nádorové markery jako typičtí zástupci jednotlivých typů nádorových markerů: onkofetální nádorový marker karcinoembryonálního antigenu (CEA), mucinové nádorové markery glykoproteinového antigenu mucinosního typu 19-9 (CA19-9), glykoproteinového antigenu mucinosního typu 72-4 (CA 72-4), cytokeratininové fragmenty: tkáňového polypeptidového antigenu (TPA) a tkáňového polypeptidového specifického antigenu (TPS) a proliferační nádorové markery thymidinkináza (TK). Nádorové markery u sledované skupiny nemocných byly stanoveny současně a to jednak před operací (interval 2 týdny až 1 den před operací), dále pak po operaci (interval 1-3 týdny po operaci), dle doporučení EGTM.

Statistická analýza byla provedena s užitím software S.A.S. (Statistical Analysis Software) release 8.02.

**Výsledky**

Předoperačně byly nejčastěji zvýšené sérové hladiny CEA a TK avšak ani ve frekvenci ani v ostatních sledovaných parametrech nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi skupinou LR a RFA. U předoperačních hodnot byl u jaterních resekcí nalezen významný korelační koeficient ( $r=0.79$ ;  $p<0.0001$ ) mezi oběma sledovanými cytokeratininovými fragmenty (TPA vs. TPS), a dále u jsme prokázali významnou korelaci mezi CEA a TPS ( $r=0.60$ ;  $p<0.0009$ ) a mezi CEA a TPA ( $r=0.61$ ;  $p<0.0007$ ). U RFA jsme u předoperačních hodnot zaznamenali významnou korelaci opět mezi cytokeratininovými fragmenty TPA a TPS ( $r=0.65$ ;  $p<0.0021$ ).

Pooperačně byly nejčastěji zvýšeny sérové hladiny TK a TPS. Po operaci docházelo na jedné straně k výraznému vzestupu hladiny proliferačního markeru TK a současně na straně druhé k statisticky významnému poklesu CEA a to shodně v obou námi sledovaných skupinách nemocných. Naproti tomu vzestup TPS a TPA jsme pozorovali pouze ve skupině po RFA. Rozdíly v před a po operačních hodnotách CA 19-9 a CA 72-4 jsme nenalezli. Vzestup TK a TPS však není v závislosti na maligním onemocnění, ale na rozsahu pooperačních reparativních procesů.

U pooperačních hodnot bylo u jaterních resekcí nejlepší korelace opět dosaženo u cytokeratininových nádorových markerů TPA vs. TPS ( $r=0.77$ ;  $p<0.0001$ ), stejně jako u RFA: TPA vs. TPS ( $r=0.65$ ;  $p<0.0021$ ).

U jaterních resekcí jsme prokázali, že pokud je předoperačně zvýšena hladina cytokeratininových nádorových markerů je 6,5x pravděpodobnější nepříznivé celkové přežití

Naproti tomu prognostický význam žádného ze sledovaných markerů u nemocných s RFA jsme neprokázali.

**Závěr**

Autoři doporučují u nemocných s metastatickým procesem vyšetřovat kromě CEA současně proliferační nádorový marker TK a jeden solubilní cytokeratininový fragment (TPA či TPS). Vyšetření cytokeratininového fragmentu umožní i odhad prognózy a tím i optimální frekvenci pooperačního sledování nemocných. Bezprostředně po operaci (do 3 týdnů) má význam vyšetřovat pouze CEA jako měřítko úspěšnosti chirurgického výkonu, sledování ostatních markerů v rutinní praxi nepřináší žádnou novou informaci.