

57 Užití nádorových markerů ve follow-up po radikální operaci pro kolorektální karcinom.

Levý M.¹, Lipská L.¹, Visokai V.¹, Topolčan O.², Kormunda S.²

1) Chirurgická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha

2) II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Úvod

Léčba KRCa je komplexem předoperačního stagingu, adekvátní radikalita při operaci s cílem dosáhnout kurativního výkonu, adjuvantní a neoadjuvantní terapie a v neposlední řadě dlouhodobého sledování (follow-up) s léčbou symptomatického i asymptomatického relapsu.

Precizní předoperační staging je základem pro strategii chirurgického výkonu, nekompletní staging vede k nekompletní léčbě a špatným výsledkům. Aktivní pooperační dispenzarizace pomáhá zlepšit resekabilitu případného relapsu. K upřesnění stagingu, prognózy a jako součást dispenzárních programů se využívají biomarkery.

EGTM (European Group on Tumour Markers) doporučuje použití CEA k monitoraci pacientů s verifikovaným KRC. Pro diagnózu relapsu kolorektálního karcinomu má CEA udávanou senzitivitu kolem 80% (rozpětí 17-89%) a specificitu cca 70% (rozpětí 34-91%). Studie ukazují že pravidelné měření CEA může detekovat relaps 4-10 měsíců před jeho klinickými projevy. Interval mezi jednotlivými měřeními nebyl jednoznačně stanoven, nejčastěji je první 2 roky po diagnóze KRC CEA měřeno každé 3 měsíce. Zatímco použití CEA je obligatorní, další markery jako CA 19-9, CA 242 a cytokeratiny (TPA, TPS) jsou ve stadiu zkoumání.

European Society for Medical Oncology (ESMO) ve svých doporučeních ohledně sledování nemocných po operaci pro karcinom rektu žádné markery nedoporučuje. Po operacích pro karcinom tračníku ESMO doporučuje z markerů sledovat pouze CEA.

Američan Society for Clinical Oncology (ASCO) doporučuje sledovat pouze pravidelně CEA, u ostatních biomarkerů není dostatek podkladů pro jejich rutinní použití.

Cíl studie

Zjistit význam vybraných biomarkerů (CEA, CA 19-9, CA 242, TK, TPS, TPA, ICAM-1, VCAM-1, IGF-1, adiponektin, leptin) u pacientů sledovaných po radikální operaci pro kolorektální karcinom.

Materiál a metody

Do studie bylo zahrnuto 158 pacientů, věkové rozmezí 35 – 89 let.

Pacienti po radikální operaci dle standardního protokolu – viz níže. Přiřazení byli také pacienti odeslaní k operaci recidivy onemocnění po primární operaci v jiných zařízeních. U těchto byl proveden kompletní restaging dle našeho protokolu. Vzorky periferní krve byly odebírány během follow-up spolu se standardně odebíranými vzorky k vyšetření CEA a CA 19-9.

	n
Muži	93 pacientů
Ženy	65 pacientů
Karcinom kolon	84 pacientů
Karcinom sigmatu a rektu	74 pacientů

Tabulka č. 1 Charakteristika souboru

Radikální operace s kurativním záměrem:

Pacienti byli operováni na základě standardů Chirurgické kliniky 1. LF UK a FTN – radikální operace s lymfadenektomií jdoucí ke kořeni vyživující arterie postiženého úseku střeva. U nádorů dolního rektu byla provedena totální mezoraktální excize, u nádorů středního a horního rektu subtotální mezorektální excize která by měla být 5 cm pod dolním okrajem tumoru. Distální linie resekce u nádorů rektu by neměla být menší než 1 cm od dolního okraje tumoru. Lokálně pokročilý karcinom s invazí do okolních struktur resekován enbloc multiorgánovou resekci včetně pelvické exenterace. Perioperační ultrasonografie jater je považována za obligatorní, synchronní jaterní metastázy, pokud jsou resekabilní, jsou většinou operovány synchronně s primární resekci. Plicní metastázy jsou operovány ve druhé době.

Histologické vyšetření bylo prováděno na Patologickém oddělení FTN, lymfatické uzliny byly odebírány z nativního preparátu chirurgem.

Staging byl prováděn dle UICC TNM klasifikace, ke stanovení N stadia použito minimálně 12 vyšetřených uzlin, jinak hodnoceno jako NX. Protokol předoperační vyšetření zahrnuje totální koloskopii (event. irrigografií), biopsii tumoru, UZ břicha, PET/CT (nešlo-li o akutní výkon), CT břicha a pánve (nebylo-li provedeno PET/CT), RTG S+P, odběr na CEA a CA 19-9.

Follow-up byl prováděn dle níže popsaného protokolu.

DISPENZÁRNÍ ONKOLOGICKÁ PÉČE

	Měsíce po operaci														
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96, 120	108, 144, 166
Anamnéza	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klinické vyšetření	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CEA, CA19-9	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SONO břicha	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT			X		X		X		X		X	X	X	X	X
Koloskopie			X		X		X		X		X	X	X	X	X
RTG S+P					X				X			X		X	
PET, PET/CT	Pokud jsou elevovány markery a ostatní vyšetření negativní anebo před indikací k reoperaci														

Tabulka č. 2 Protokol follow-up

Relaps byl prokázán u 11 pacientů resekci lokální recidivy či metastáz, u 7 biopsií bez operace, u 5 pomocí PET/CT a u 2 pomocí CT.

Analýza vzorků

Byla odebrána periferní krev z kubitální žíly, po centrifugaci bylo sérum zamraženo na -70 st C. Markery byly stanovovány v Imunohistochemické laboratoři Fakultní nemocnice Plzeň za použití komerčních kitů:

CEA a CA 19-9 (MEIA, AxSYM Abbott), TPA (IRMA, Byk Sangtec), TPS (IRMA, Beki), TK (REA, Immunotech), CA 242 (ELISA, CanAg Diagnostics AB). ICAM-1 a VCAM-1 za použití multiplexové analýzy (LUMINEX, Linco Research), Adiponectin, Leptin a IGF-1 pomocí isotopických metod.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí programu S.A.S, verze 6.12 a programu Statistica. Porovnání skupin podle kritérií bylo provedeno pomocí Wilcoxonova testu. Jako signifikantní byly považovány hodnoty rovné či menší než 0.05. Data byla také analyzována použitím Spearmanova korelačního koeficientu.

Výsledky:

Marker	N	Median	Lower Quartil	Upper Quartil	Minimum	Maximum
CEA	25	10,70	4,40	50,50	1,20	466,00
CA 19-9	25	26,80	11,40	106,20	0,60	370,90
CA - 242	22	25,00	8,30	60,99	0,30	150,00
TK	19	5,50	3,80	11,00	2,70	101,50
TPA	19	114,00	49,00	246,00	0,00	1045,00
TPS	19	133,00	35,00	268,00	16,00	708,00
ICAM	12	129,50	114,50	162,50	92,00	259,00
VCAM	12	1083,50	522,00	1293,50	182,00	1523,00
Adiponectin	18	19,80	12,60	30,00	7,00	52,60
Leptin	18	8,90	6,10	18,30	2,50	28,40
IGF 1	28	226,30	202,55	269,15	106,10	436,60

Tabulka č. 3: Hodnoty sledovaných markerů u stádia relaps

DISPENZÁRNÍ ONKOLOGICKÁ PÉČE

Marker	N	Median	Lower Quartil	Upper Quartil	Minimum	Maximum
CEA	114	2,35	1,40	3,30	0,20	17,50
CA 19-9	114	10,85	6,50	21,20	0,60	428,30
CA - 242	52	5,65	2,20	10,50	0,00	22,30
TK	42	7,30	5,50	9,90	1,80	79,20
TPA	42	32,50	16,00	55,00	0,00	111,00
TPS	42	30,50	13,00	66,00	0,00	221,00
ICAM	4	151,50	126,50	186,00	121,00	201,00
VCAM	4	406,50	317,00	962,50	228,00	1518,00
Adiponectin	31	30,80	16,80	38,20	9,50	114,30
Leptin	31	10,90	6,10	17,90	1,70	75,80
IGF 1	108	231,95	188,00	292,35	105,80	632,10

Tabulka č. 4: Hodnoty sledovaných markerů u stádia remise

Marker	CEA				
CA 19-9	0.50231				
	0.0105	CA 19-9			
CA 242	0.55452	0.92665			
	0.0074	<.0001	CA 242		
TK	-0.17244	0.35667	0.22462		
	0.5231	0.1751	0.4209	TK	
TPA	0.33701	-0.02355	0.11300	-0.17363	
	0.2018	0.9310	0.6884	0.4772	TPA
TPS	0.30294	0.20000	0.16129	0.22134	0.70588
	0.2541	0.4577	0.5658	0.3625	0.0007

Marker	CEA				
CA 19-9	0.41739				
	<.0001	CA 19-9			
CA 242	0.29386	0.72705			
	0.0215	<.0001	CA 242		
TK	-0.05915	-0.06359	-0.08386		
	0.7243	0.7005	0.6118	TK	
TPA	0.16830	0.23668	0.15243	0.00409	
	0.3125	0.1469	0.3542	0.9795	TPA
TPS	0.13852	0.38008	0.19623	-0.04083	0.72591
	0.4069	0.0170	0.2901	0.7974	<.0001

Marker	Statistická significance
CEA	0,0001
CA 19-9	0,0007
CA - 242	0,0003
TK	0,2204
TPA	0,0004
TPS	0,0007
ICAM	0,5145
VCAM	0,2573
Adiponectin	0,0638
Leptin	0,7807
IGF 1	0,9550

Tabulka č. 5:

Porovnání stádia relaps a remise

Tabulka č. 6

Spearman Correlation Coefficients u stádia relaps

Tabulka č. 7:

Spearman Correlation Coefficients u stádia remise

Statisticky signifikantní rozdíly hladin markerů byly prokázány mezi stadii remise a relapsu u CEA, CA19-9, CA242, TPA a TPS.

Diskuze

Užití CEA a CA 19-9 je u KRC všeobecně uznáváno a výsledky naší studie jejich používání v dispensarizaci toto potvrzují. Ve follow-up se ukazují tři nezávislé skupiny biomarkerů 1) CEA, 2) CA 19-9 a CA 242, 3) TPA a TPS. Mezi CA 19-9 a CA 242 a mezi TPA a TPS je vysoká statistická korelace a proto mohou být zaměňovány.

Závěr

Pro follow-up se zdá být optimální užití CEA a CA19-9 nebo CA242 a TPS nebo TPA.