

CEA a CA 19-9 při monitorování nemocných s nádory kolorekta

RNDr. Marta Šimíčková, RNDr. Ladislav Pecen*,
MUDr. Miroslava Nekulová, RNDr. Vladimír Vondráček
Masarykův onkologický ústav, Brno, * Ústav informatiky AV ČR Praha

Úvod

Hrubou incidencí je karcinom tlustého střeva (údaje pro ČR z roku 1995) v první polovině řady šestnácti evropských zemí, u mužů ve věku 35 - 64 let však incidence dosáhla prvního místa. V incidenci standardizované na věk je ČR ve shodném období na prvním místě pro diagnózu karcinomu sigmoidea, rekta a anu pro obě pohlaví. Trend incidence ve srovnání s předcházejícím obdobím vykazuje u mužů i žen pro obě skupiny diagnóz statisticky významný nárůst (Kolcová et al. 1999).

Prokázanými rizikovými faktory je nadměrný příjem tuků, alkoholu, masa zpracovávaného smažením a uzením a nadměrného množství piva (Geryk et al. 1995). Vysoký obsah tuků v dietě podporuje nadměrnou exkreci žlučových kyselin, které patří rovněž k rizikovým parametrům. Zvažováno je možné riziko kouření. Ochranný vliv proti těmto účinkům se připisuje především hrubé vláknině, ovoci, zelenině, celozrnným výrobkům z obilnin a selenu. Hereditárním faktorem je polypóza.

Podle doporučení ASCO (Americká společnost klinické onkologie) z r. 1996 jsou z palety sérových nádorových markerů vyšetřovaných u nemocných s kolorektálními karcinomy vhodné především CEA a CA 19-9.

Sérový CEA není doporučován pro screening. Jako předoperační prognostický indikátor může přispět k roz-

hodování o prognóze onemocnění, při stanovení stadia onemocnění a při plánování terapie. Jako pooperační prognostický indikátor může mít význam při sledování normalizace hladiny po primární chirurgické terapii (normalizace předoperačních hladin by měla nastat do 4-6 týdnů, jinak se jedná o nekompletní resekci či metastatický proces). Jak však bylo zjištěno, zvýšená pooperační hladina však nemění celkovou ani bezpříznakovou dobu přežití. Bylo prokázáno, že chemoterapie aplikovaná na podkladě zvýšené hodnoty CEA byla bez efektu na délku přežití. Monitorování jeho koncentrace se užívá především při dlouhodobém sledování nemocného ve vztahu k možnému návratu choroby nebo při sledování efektu terapie. CA 19-9 je podle tohoto doporučení markerem s nižší výpovědní hodnotou (ASCO 1996).

CEA je podle nových poznatků člen supergenové rodiny imunoglobulinů, kde CEA rodina je dále tvořena již dlouho známým NCA (Non-specific Cross-Reactive Antigen), dále BGP (Biliary Glykoprotein, nově CEACAM1=CD 66a) a CGM-2 (CEA-Gene Family Member-2). CEA je onkofetální glykoprotein s asi 55% sacharidů, je syntetizován v embryu na povrchu epiteliálních buněk, ve zdravých tkáních velice omezeně. Přítomnost v nádoru je ovlivněna podle stupně diferenciaci nádoru. CEA se zřejmě chová jako repulzní molekula, nebo obecně jako molekula ovlivňující adhezi buněk

a zabraňující kontaktu mezi nimi (von Kleist 1995). Exprese CEA na povrchu nádorových buněk může vést k narušení nádorové struktury, k usnadnění migrace buněk a k tvorbě metastáz.

CA 19-9 je rovněž tumor-asociovaný onkofetální antigen, je definován na podkladě monoklonálních protilátek. CA 19-9 je sialylovaný pentasacharid lakto-N-fukopentaózy II, tj. haptenu determinanty lidské Lewis (a)-krevní skupiny. Vyskytuje se jako glykolipid ve tkáni nebo mucin v séru, molekulová hmotnost asi 36 kDa (lipid), event. výrazně vyšší (mucin). Sacharidový podíl obsahuje fukózu a sialovou kyselinu. Jeho úloha je dosud neznámá. Vzhledem k asociaci mezi nespecifickým zvýšením některých adhezních molekul a CA 19-9 v séru není vyloučen rovněž jeho možný vliv na adhezi buněk.

Cílem práce bylo zhodnotit klinickou senzitivitu s specificitou vyšetření CEA a CA 19-9 u nádorů kolorekta v sérech odebraných u nemocných našeho ústavu od r. 1995 ve vztahu k vývoji onemocnění.

Pacienti, metody

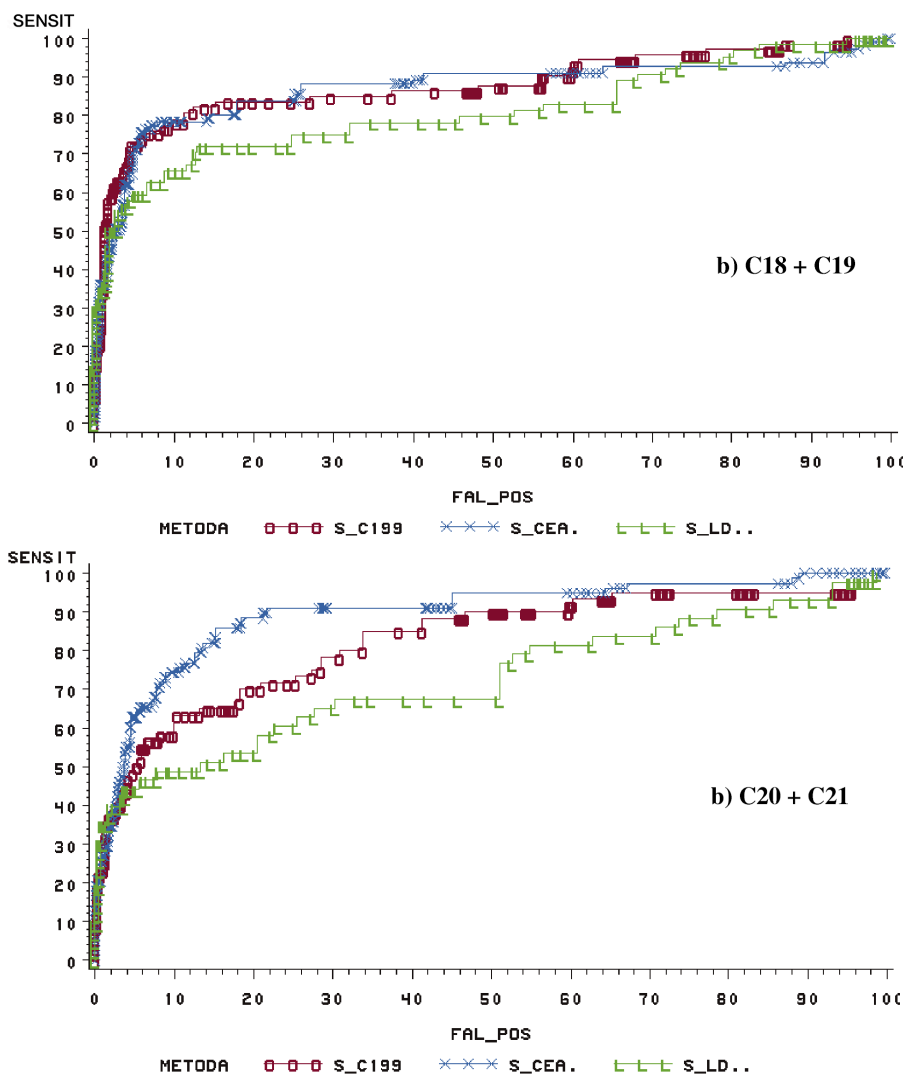
Skupina nemocných s karcinomem kolorekta vyšetřovaných a léčených v Masarykově onkologickém ústavu v letech 1995 až dosud byla zhodnocena retrospektivně ve vztahu k ověření senzitivity a specificity obou nádorových markerů, CEA

a CA 19-9. Toto hodnocení umožňuje pouze ten odběr séra, kde je uveden (podle WHO klasifikace) klinický stav pacienta v době odběru, tj. kompletní remise (CR), nebo progresse (PD) jako základní charakteristiky podílející se na určení klinické senzitivity analytu. Pro CEA jsme tedy pro diagnózy C18 (ca tlustého střeva), C19 (ca sigmoidea), C20 (ca rekta) a C21 (ca anu) mohli zhodnotit 2 471 odběrů (z nich bylo 189 progresí), celkový počet vyšetření CA 19-9 byl N=1606. Vzhledem k souběžnému stanovení v rámci odběru krve v jednom dni jsme mohli hodnotit vedle uvedených nádorových markerů i další biochemické parametry, z nichž význam měla aktivita laktátdehydrogenázy (LD, N=1070).

Stanovení CEA bylo provedeno metodou enzymoimunoanalýzy na ES 300 (firma Roche, do 5.1999), dále chemiluminiscenčním imunostanovením na přístroji ELECSYS 2010 (Roche). Stanovení CA 19-9 bylo prováděno metodou Microparticle Enzyme Immunoassay (AXSym, Abbott). Hodnocení senzitivity, specifity a ROC křivek (závislosti falešné pozitivita na senzitivitě) bylo prováděno softwarově (Pecen, Eben 1996).

Výsledky

Zhodnocení senzitivity při 90% specifitě je uvedeno pro **jednotlivé markery** v tab.1. Při určení senzitivity pro **kombinaci** uvedených markerů je počítána specifita pro dis-



Obr.1. ROC křivky pro diagnózu karcinomu a) tlustého střeva a sigmoidea, b) rekta a anu podle hodnocení nemocných MOÚ odebraných v období 1995 dosud, FAL_POS=falešná pozitivita, SENS=senzitivita

kriminální hranice uvedené výrobcem. Je zřejmé, že CEA dosahuje nejvyšší senzitivity, pro uvedenou specifitu je však třeba použít mír-

ně zvýšenou diskriminační hladinu (na hodnotu 6,6 µg/l). Senzitivita CA19-9 se pohybuje kolem 63% při cut-off dokonce nižším než obvykle užíváme (26 kU/l). Přibližně stejné senzitivity však dosahuje i LD (při cut-off 8,2 µkat/l je senzitivita 59,4%). Kombinace CEA s CA19-9 přinese sice zvýšení senzitivity zachytu progresse onemocnění (asi o 8%), mírně však klesne specifita (na 86%). Je však zajímavé, že zhruba podobnou změnu dosáhneme kombinací CEA s LD.

Výpočet senzitivity při dané specifitě a ROC křivky pro oddělené skupiny diagnóz karcinomu kolorekta

Markery	Cut-off	Specifita (%)	Senzitivita (%)	PV+
CEA	6,6 µg/l	90	79,5	38,2
CA 19-9	26 kU/l	90	63,6	36,5
LD	8,2 µkat/l	90	59,4	39,8
CEA or CA 19-9	4,6 or 37	85,5	87,2	30,3
CEA or LD	4,6 or 9	85,4	84,6	30,4
CA 19-9 or LD	37 or 9	94	64,6	48,0

Tab.1. Senzitivita a specifita CEA, CA19-9 a LD a jejich kombinací u nemocných s karcinomem kolorekta (diagnóza C18 – C21)

Markery		N		Cut-off	Senzitivita (%)
		CR	PD		
CEA	C18, C19	1217	111	8 µg/l	78,3
	C20, C21	1065	78	11,0 µg/l	74,0
CA 19-9	C18, C19	898	73	24 kU/l	78,1
	C20, C21	575	60	31 kU/l	58,0
LD	C18, C19	634	85	8,1 µkat/l	65,2
	C20, C21	308	43	8,1 µkat/l	48,8

Tab.2. Senzitivita pro CEA, CA19-9 a LD podle skupin diagnóz při 90% specifitě

(C18 + C19 vedle C20 + C21) však přinesly zajímavé výsledky (tab.2, obr.1). Zatímco diagnóza C18 a C19 (ca colon + ca sigmoidea) mají zhruba stejnou senzitivitu pro CEA a CA 19-9, u diagnózy C20 a C21 (ca rekta a anu) je senzitivita CEA výrazně vyšší než u CA 19-9. U obou parametrů je však třeba zvýšit diskriminační hranici.

Diskuse

Snaha o maximálně efektivní využití stanovení nádorových markerů vede k průběžnému přehodnocování jejich klinické senzitivity a specifity tam, kde je možná zpětná vazba na skutečný klinický stav nemocného v době odběru. Stav onkologického nemocného je při pravidelných lékařských kontrolách přehodnocován ve vztahu k vývoji onemocnění. Základní jasně definovaná kritéria užívaná pro výpočet senzitivity a specifity jsou podle WHO klasi-

fikace stav kompletní remise (CR) a progresu (PD).

V našem souboru jsme za přibližně 5 let mohli pro karcinomy kolorekta zpracovat statisticky hodnotitelnou skupinu nemocných s uvedeným klinickým stavem v době odběru séra pro vyšetření nádorových markerů. Díky obvyklému stanovení běžných biochemických parametrů v téměř dni (a propojení obou bloků provozu díky laboratornímu informačnímu systému) bylo možno srovnat i jejich klinickou validitu - ze všech testovaných analytů se jeví významná především LD.

Senzitivita CEA v našem souboru je mírně vyšší než uvádějí další autoři: Kaušitz (1995) zjistil senzitivitu pro CEA 61%, pro CA19-9 46% při stejné specifitě (90%). Zatímco senzitivita CEA a CA 19-9 u diagnózy ca colon a ca sigmoidea je v našem souboru zhruba stejná, u ca rekta je senzitivita CEA výrazně vyšší než u CA 19-9. Celková sérová LD, o níž je známo, že má význam především pro moni-

torování nemocných s nádory hematologické povahy (Kaušitz 1995), je podle našeho hodnocení rovněž významný ukazatel především pro diagnózu karcinomu tlustého střeva (C18, C19). V případě diagnózy karcinomu rekta a karcinomu anu již její význam klesá.

Zpracování dalších dat (i z jiných pracovišť, umožňujících toto retrospektivní hodnocení) může vést k doplnění našich znalostí v problematice rutinně ordinovaných vyšetření nádorových markerů.

Literatura

- 1) Kolcová V., Geryk E., Jechová M.: Zhoubné novotvary. Česká republika a vybrané státy. Rada NOR, 1999, 18-22.
- 2) Geryk E., Kolcová V., Maršík V., Šikula P., Široký P., Zachoval J.: Atlas zhoubných nádorů v ČR. Rada NOR, 1995, 9-10.
- 3) ASCO: Clinical Practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J.Clin.Oncol 14, 1996, 2843-2877.
- 4) von Kleist S., Migule I., Halla B.: Possible function of CEA as cell-contact inhibitory molecule. Anticancer Res., 1995, 15, 1889-1894.
- 5) Pecan L., Eben K.: Non-linear mathematical interpretation of the oncological data. Neural Network World, 6, 1996, 683-690.
- 6) Kaušitz J., Pecan L.: Určenie optimálnych nádorových markerov pro jednotlivé lokalizácie. 16.pracovní dny o imunoanalýze, Srní, 1995 (abstrakta), str. 25-29.
- 7) Kaušitz J.: Radioimunoanalýza v onkologii. LF UK Plzeň, 1995, 69-70.

Práce byla podpořena projektem výzkumného záměru MZ č. 00020980501.