

Doporučení pro vyšetřování nádorových markerů u gynekologických malignit dle expertů evropské skupiny pro nádorové markery (EGTM)

Z časopisu *Anticancer Research* 19:2785-2820 (1999)
Volně přeložila MUDr. Miroslava Nekulová

Gynekologické malignity tvoří asi 15% ze všech nádorových onemocnění u žen a představují příčinu 10% úmrtí. Nejčastěji se jedná o endometriální maligní nádory, následují nádory ovariální a cervikální. Vzhledem k mortalitě jsou na prvním místě nádory ovariální následované nádory cervixu a až pak endometriálními tumory. Doporučení se zabývá indikací vyšetření tumormarkerů (TM) u těchto malignit.

Ovarium

Epidemiologie a etiologie. Celoživotní pravděpodobnost onemocnění (lifettime risk) rakovinou vaječníku je pro západní populaci 1:70. V USA představuje 5. nejčastější příčinu smrti při incidenci 50 na 100 000 žen. Ročně je tam diagnostikováno přibližně 20 000 nových případů a kolem 12 500 úmrtí na tuto diagnózu. Ačkoliv etiologie tohoto onemocnění je stále neznámá, nejkonzistentnější rizikový faktor je ovulace (počet proběhlých ovulací). Riziko klesá s vzrůstající paritou (počet těhotenství), anovulacemi a tedy i aplikací určité orální kontracepce. U 5-10% ovariálních malignit se uplatňuje riziko genetických faktorů.

Klasifikace

Přes 90% ovariálních malignit tvoří nádory epiteliální odvozené od epitelu coelomu. Většinu zbylých malignit reprezentují nádory zárodeč-

ných buněk nebo lišty. Epiteliální nádory jsou dále klasifikovány podle buněčného typu na serózní, mucinózní, endometroidní, nádory z buněk jasných, smíšených, nediferencovaných, přechodných a skvamóz-ních. Nejčastějším typem jsou serózní nádory.

Tumormarkery (TM)

Nejvhodnějším markerem pro epiteliální nádory ovaria je mucinový TM - CA 125. Jako referenční mez bývá nejčastěji uváděna hodnota 35 kU/l, i když 99% zdravých postmenopauzálních žen má hodnoty nižší než 20 kU/l. U zjevně zdravých premenopauzálních žen se hodnoty až kolem 100 kU/l mohou objevit během menses. I když obecně asi u 80% všech nemocných s epiteliálním karcinomem vaječníku bývají nacházeny zvýšené hodnoty CA 125 v séru, u I. stadia choroby dle FIGO klasifikace bývá jen 50% senzitivita tohoto markeru. Tento nedostatek senzitivity pro časná stadia choroby

spolu se skutečností časté falešné pozitivitu u mnoha benigních chorob limitují použití CA 125 pro diagnostiku časného epiteliálního karcinomu ovaria. Další limitace představuje zvýšení CA 125 u jiných než ovariálních adenokarcinomů. I když tento marker může být zvýšen i u nádorů ze zárodečných buněk, markerem výběru pro tyto typy ovariálního karcinomu představuje AFP a hCG spolu s jeho podjednotkou beta.

Aplikace TM u epiteliálního karcinomu ovaria

Screening. Nepřítomnost časných syndromů znamená, že přibližně u 70% nemocných s karcinomem vaječníku se choroba projeví až jako pokročilá. Zatímco pětileté přežívání u této diagnózy bez rozlišení stadia se pohybuje kolem 30%, u III. a IV. stadia toto činí pouze kolem 10%. Naopak u stadia I, choroby diagnostikované časně, bývá dosaženo až 90% 5-letého přežití. Vzhledem k časně diagnostice a lepší prognóze proběhly v minulých letech četné studie, které ověřovaly přínos vyšetřování sérového markeru CA 125, vyšetření abdominálním i transvaginálním ultrazvukem a bimanuálního pánevního vyšetření. Pro účely screeningu není senzitivita

vyšetření CA 125 dostatečná (kolem 50% pro stadium I) a stejně tak není vyhovující specifická. Vzhledem k těmto limitacím a chybění prospektivních randomizovaných studií, které by prokazovaly prospěch z časné diagnostiky ovariálního karcinomu, není vyšetřování CA 125 jako screening doporučováno pro celou populaci k detekci sporadických forem choroby. Avšak v kombinaci s transvaginálním ultrazvukem může mít význam v časné detekci u žen s hereditárním ovariálním syndromem. I když nebylo přímo prokázáno, že screening snižuje mortalitu v těchto případech, National Institute of Health (NIH) to doporučuje pro tyto ženy spolu s rekto-vaginálním pánevním vyšetřením.

Diagnóza. Diagnóza je obvykle stanovena histologicky po chirurgickém zásahu. Avšak předoperační hodnoty CA 125 v séru zejména u postmenopauzálních žen jsou užitečné v diferenciální diagnostice benigní a maligní pánevní masy. Diagnostická přesnost CA 125 (při referenční hodnotě CA 125 = 35 kU/l) pro tento účel byla 77%, většinou identická s pánevním vyšetřením (76%) a ultrazvukem (74%). Při zhodnocení metodou lognormální regresní analýzy byl CA 125 silnějším prediktorem než ultrazvuk, ale slabším než pánevní vyšetření. Nebyl zjištěn žádný maligní korelát při negativitě všech 3 vyšetření - vše v multicentrické prospektivní studii na 228 post-menopauzálních ženách.

Prognóza. Tradiční prognostické faktory pro ovariální karcinom zahrnují stadium, grading, histologický typ a případně velikost reziduálního nádoru při cytoreduktivním zákroku. Nyní však mnohé studie prokazují, že vyšetření CA 125 po 1., 2. nebo 3. cyklu chemoterapie je jedním z nejsilnějších indikátorů průběhu choroby. Méně než sedminásobný pokles CA 125 v prvních měsících léčení se jeví predikcí špatného průběhu terapie.* (*Poznám-*

ka překladatele: Záleží na způsobu a druhu terapie). Podobně koncentrace CA 125 nad 70 kU/l před třetím cyklem chemoterapie byla samostatným nejdůležitějším faktorem predikujícím návrat choroby pro příštích 12 měsíců. Predikci jen hraničně zlepšilo zahrnutí setrvávající reziduální masy po chirurgickém zákroku. **Monitorování.** Monitorování nemocných s epitelálním karcinomem vaječníku představuje nejdůležitější použití CA 125. Detekuje návrat choroby o 1-17 měsíců dříve - s medianem 3-4 měsíce než klinická diagnóza i než radiologické metody. I když časná detekce návratu choro-

by může vést ke změně v terapii, zatím žádná studie neprokázala, že tento postup vede k prodloužení přežití. Možností náhrady second-look laparotomie vyšetřováním CA 125 se zabývalo několik prací. Zatímco zvýšené hodnoty CA 125 bývají téměř vždy spojeny s progresí, nízké hodnoty nemusí progresi vyvracet. Souhrnem 15 studií byla vypočtena diagnostická přesnost markeru na 67%.

Residuální choroba byla prokázána u 156 nemocných ze 165 se zvýšenou hladinou CA 125 v séru. Avšak byla také konstatována u 180 žen s normálními hodnotami CA 125 (ze 414 žen). Většinou se jednalo o menší množství nádorové masy. U mikroskopické zbytkové choroby bylo CA 125 zvýšeno jen u 21% žen, ale při rozsahu tumoru větším než 1 cm v průměru bylo CA 125 pozitivní v 79%.

Jiné možné markery pro ovariální karcinom.

Zatímco CA 125 zůstává markerem volby, ostatní markery mají doplňkový charakter (CA 15-3, OVX1, CA 72-4, TPA i TPS). Jejich přínos však není zatím zcela ověřený.

Tumormarkery u ovariálních nádorů ze zárodečných buněk

AFP a hCG jsou hlavními markery pro tyto tumory. Záleží také na diferenciaci nádoru a na jeho histologickém typu. Dysgerminomy (nádory primordiálních zárodečných buněk) nemusí produkovat ani AFP ani hCG, zatímco nádory obsahující trofoblastovou složku produkují obvykle hCG a nádory žloutkového vaku AFP. Také imunohistochemické stanovení těchto markerů ve tkáni nádoru může pomoci v patologické diagnostice a klasifikaci. V jednorozměrné analýze (ale ne v multivariační) byly vysoké iniciální hladiny AFP prediktorem špatné prognózy. Oba tyto markery jsou neopominutelné při monitorování nemocných s uvedeným typem nádoru.

Karcinom cervixu

Po karcinomu prsu představuje tento karcinom druhou nejčastější příčinu onkologické mortality u žen celého světa. Rizikové faktory zahrnují nižší sociálně-ekonomické postavení, multiparitu, časný sňatek

a četné sexuální partnery. Infekce papilomavirem (HPV) typu 16, 18, 31 a 45 také hraje roli v genezi tohoto onemocnění. V USA se celkové 5-leté přežívání s touto diagnózou pohybuje kolem 70%. Avšak u nemocných diagnostikovaných v časných stadiích bývá až kolem 90%.

Klasifikace

Okolo 90% nádorů bývá skvamózního typu. Zbytek představují adenokarcinomy nebo adenoskvamózní karcinomy a jen velmi zřídka sarkomy nebo neuroendokrinní nádory.

Tumormarkery u cervikálního karcinomu

SCCA (Squamos cell carcinoma antigen) je markerem volby tohoto karcinomu. SCCA (48kDa protein) je značně homologní s rodinou proteázových inhibitorů známých jako serpiny. Senzitivita SCCA pro tento nádor se pohybuje od 30% pro I klinické stadium až do 90% pro IV stadium. SCCA však bývá zvýšen i u jiných skvamózních karcinomů (plic, ORL oblasti, jícnu, vaginy) stejně jako u benigních onemocnění kožních (psoriáza, ekzémy), plicních (sarkoidóza), jaterních i ledvinových.

Aplikace TM u cervikálního karcinomu

Screening. Screening asymptomatických žen pomocí barvení dle Papanicolau prokázal redukci incidence i mortality tohoto karcinomu v mnoha západních zemích. Tento test detekuje preinvasivní léze - carcinoma in situ (CIS) nebo cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN). Nejvyšší výskyt těchto prekanceróz bývá detekován 10 až 15 let před výskytem invazivních malignit. Sérové nádorové markery nepřispívají nikterak ve screeningu tohoto onemocnění.

Diagnóza. Diagnóza cervikálního karcinomu je založena na histopatologii. Vzhledem k nedostatečné senzitivitě i specifitě, markery jen málo mohou přispět k časné diagnostice. Sérové hladiny SCCA se zvyšují až se zvyšujícím se volem nádoru, stadiem a postižením lymfatických uzlin. Hodnoty SCCA před zaháje-

ním terapie mohou být nezávislým prediktorem postižení lymfatických uzlin.

Prognóza. Vysoké hodnoty SCCA před terapií predikují špatnou prognózu nemocné se skvamózním karcinomem cervixu, jak referují četné studie. V některých je SCCA uváděn jako prediktor nezávislý na histologii a FIGO stadiu, jiné práce toto neprokázaly. U adenokarcinomů cervixu je prognostickým indikátorem CA 125, ne SCCA.

Monitorování. SCCA má možné využití ve sledování nemocných s cervikálním karcinomem. Patří sem časná detekce návratu choroby, sledování neoadjuvantní chemoterapie, monitorování terapie progresu choroby. Celková korelace klinického průběhu choroby a hladin SCCA při monitorování cervikálního karcinomu bývá kolem 80%. Při follow-up nemocných předchází zvýšení SCCA klinickou diagnózou návratu choroby (lead time markeru) o 2-6 měsíců., což může mít význam pro záchranou radioterapii nebo chirurgii* (zejména pro diferenciální diagnózu progresu tumoru a vazivových procesů v pávni u podezření na návrat choroby -poznámka překladatelky). Běžně však nebyl prokázán klinický přínos monitorování nemocných pomocí SCCA.

Jiné nádorové markery u cervikálního karcinomu. Byl testován CEA, hCG-beta core fragment, TPA, CYFRA 21-1, které však v současnosti nejsou doporučovány.

Endometriální karcinom

I když tato malignita představuje kolem 50% ze všech nádorů ženských pohlavních orgánů, mortalita u ní činí méně než 15% všech úmrtí na gynekologické malignity, alespoň v mnoha západních zemích. Jde o následek časné diagnózy. Přibližně 80% těchto nádorů je diagnostikováno ještě ohraničených v děloze. Přežívání se liší dle klinického stadia (80% i I. a pouze 10% u IV. klinického stadia).

Klasifikace. V 60-80% se jedná o ade-

nokarcinom, zbytek tvoří karcinomy serózní, mucinózní, papilární, skvamózní a klarocelulární.

Tumomarkery. Nejčastěji zvýšeným markerem v séru je CA 125. V souboru 267 nemocných (sečtené výsledky 5 studií) byla celková senzitivita 32%. Pro stadia I a II to bylo 22%, zatímco pro stadium III a IV 82%.

Indikace tumormarkerů u endometriálního karcinomu

Screening. Neexistuje marker s vhodnou senzitivitou a specifitou.

Diagnóza. Tradiční diagnostika spočívá v histologickém vyšetření tkáně získané kyretáží. K časné diagnostice je příspěvek vyšetření CA 125 malý. Monitorování. CA 125 představuje nevhodnější marker. Je zvýšen u 60% nemocných při návratu choroby, ale skutečný přínos pro prodloužení přežití není dokladován. Diskutabilní je vyšetřování CA 125 u serózního typu karcinomu.

Závěr

CA 125 je nejužitečnějším markerem pro epiteliální ovariální karcinom. Výsledky screeningu u asymptomatické populace nejsou jednoznačné, nedokladují zvýšené přežívání při časné detekci choroby. Současně probíhají studie hodnotící význam screeningu pomocí CA 125, transvaginální sonografie a fyzikálního vyšetření. Pouze randomizovaná studie může prokázat případný pokles mortality vlivem screeningu.

Nejefektivnější indikací pro vyšetřování CA 125 je monitorování nemocných s ovariálním karcinomem léčených chemoterapií. Je tak možno snížit náklady na terapii i ušetřit nemocné neodpovídající na terapii nežádoucí toxicitou. CA 125 stanovený ve vhodnou dobu může být cenově výhodnější než radiologická vyšetření.

CA 125 u endometriálního karcinomu a SCCA u skvamózního karcinomu cervixu mohou poskytnout užitečnou informaci, ale klinický význam těchto dat zůstává otevřený k ověření.