

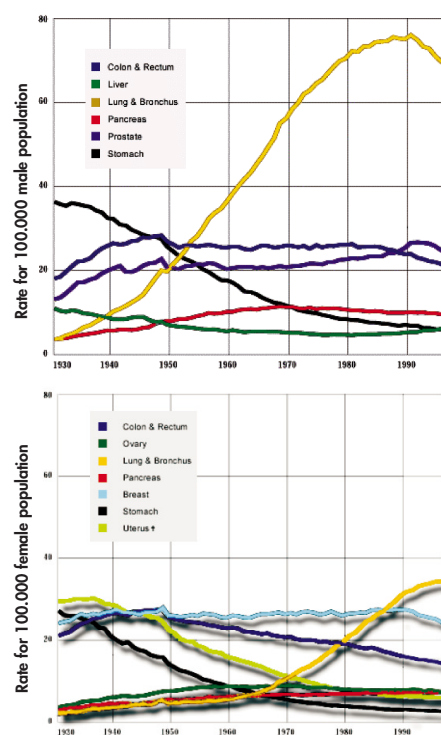
# Nádory pankreatu a indikace vyšetření nádorových markerů

MUDr. Miroslava Nekulová, RNDr. Ladislav Pecen,  
prof. MUDr. Ondřej Topolčan, RNDr. Marta Šimíčková, MUDr. Dalibor Valík,  
RNDr. Vladimír Vondráček, MOÚ, Brno, ÚIVT- AVČR, Praha  
Práce byla podpořena grantovými projekty IGA 4603-3, NC/4746-3 a NC/4780-3.

Zatímco statistiky USA udávají v posledních 20 letech mírný pokles incidence i mortality nádorů pankreatu (graf 1), vzrostla v ČR v podobném období incidence těchto nádorů o 15% a mortalita dokonce o 29% (Pecen L.). Patří tak spolu s nádory ledvin, kolorekta, žlučníku a žlučových cest, močových cest, štítné žlázy a zejména melanomu mezi nádory, u kterých vzrostla výrazně incidence u obou pohlaví. Pouze u mužů navíc vzrostla incidence nádoru prostaty, varlat a mnohočetného myelomu, u žen karcinomu plic, dýchacích cest, vaječníku a hodgkinských lymfomů. Výrazný pokles byl dlouhodobě zaznamenán v incidenci karcinomu žaludku u mužů i žen. Ve věku 35 - 64 let vzrostly u mužů hodnoty hrubé incidence pro nádory tlustého střeva, u žen pro nádory slinivky a vaječníku. (Kolcová V.)

Obecně bývá incidence karcinomu pankreatu uváděna kolem 10/100000 za rok, 3x častěji u mužů. U mužů představuje karcinom pankreatu 3,9% u žen a 4,2% u mužů ze všech nádorů hlášených v ČR v letech 1977-1996. Průměrný věk výskytu u mužů byl zjištěn po 40. roku, zatímco u žen až po 55. roku života. Za rizikové faktory je považován zvýšený příjem tuků ve stravě, redukováný příjem zeleniny a ovoce, profesní vlivy jako je práce s ropnými produkty, benzidinem, beta-naphthylaminem apod. Výrazný je vliv tabakismu a chronické pankreatitidy. U nás se neprojevuje vliv tropické kalcifikující pankreatitidy. Riziko je u chronické pankreatitidy uváděno 3- 15 násobně vyšší (Zbořil V.) Přežívání je u nádorů pankreatu velmi krátké, bez diferenciaci na jednotlivá stadia je uváděno v ČR roční přežití u 14%, 5-leté u 4% a 10-leté pouze u 2% (Svobodová Š). Tumory pankreatu dělíme na epitelální (acinární, ductální, endokrin-

ní) a neepiteliální. K nejčastějším zhoubným nádorům pankreatu patří adenokarcinom, cystadenokarcinom, „islet-cell-tumory“ a sekundární nádory pankreatu. Vzrůst incidence karcinomu pankreatu je téměř paralelní s vzestupem bronchiálního karcinomu, zřejmě vzhledem k jednoznačně prokázané souvislosti s kouřením. V diagnostice kromě ERCP (endoskopická retrográdní cholangiografie), CT (počítačová tomografie), endosonografie, MR (magnetická resonance) pomáhá i vyšetřování nádorových markerů. V séru nemocných se stanovují nádorové markery CEA, CA 19-9, CA 72-4, CA 125, případně DUPAN-2, které mohou sloužit zejména k monitorování efektu terapie (Klener P.) Nádory vycházející z endokrinní části pankreatu - nezidiomy - patří do skupiny APUDOMů představují pro biochemii velmi zajímavou kapitolu. Zahrnovala totiž parametry, které lze považovat za první vyšetřo-



Graf 1: Trendy mortality na nádorová onemocnění mužů a žen

vané nádorové markery v moči (5-HIOK = 5-hydroxyindoloclová kyselina, VMK = vanilmandlová kyselina). APUDOMy jsou nádory nacházející se v nejrůznějších lokalizacích, které však mají společný histogenetický původ v neuroektodermu. Jsou tvořeny buňkami schopnými vychytávat a dekarboxylovat prekurzory aminů (APUD = amine precursor uptake and decarboxylation) a tvořit

z nich hormonálně aktivní látky. Tím dochází k hormonálním syndromům, které mohou ohrožovat život nemocného. Často produkují apudomy více hormonů současně, což je dáno jejich multipotentním základem. APUDOMy se vyznačují pomalým růstem, dobrou diferenciací, často familiárním výskytem formou mnohočetných endokrinních neoplasií i častou autozomálně dominantní dědičností. Sdružují se do různých syndromů společně označovaných termíny MEA (multiple endocrine adenomatosis) nebo MEN, kde poslední písmeno znamená neoplasma - Tab.1. Mezi APUDOMy jsou řazeny kromě nádorů pankreatu (nezidiomů, které budou rozebrány detailněji) také hormonálně aktivní *malobuněčné karcinomy plic* (produkují často ACTH), nádor z argentafinních buněk lokalizovaný nejčastěji ve střevě, často v apendixu, *karcinoid* produkující serotonin, histamin, inzulin, prostaglandiny i jiné biologicky aktivní látky působící průjmky, kožní změny, záchvatovitě zarudnutí (flush), bronchospasmus (vyšetřujeme 5-HIOK v moči a NSE v séru). Dále nádor vycházející ze dřene nadledvin *feochromocytom*, produkující katecholaminy a projevující se hypertenzí, palpitací, dušností, bolestmi hlavy (vyšetřujeme v moči VMK), *medulární karcinom štítné žlázy* produkující kalcitonin a *některé nádory thymu*. Kromě uvedených nádorů mohou apudomy vznikat kdekoliv v ADUD systému zahrnujícím i neurosekreční buňky hypotalamu, adenohipofýzy, epifýzy, glomus caroticus, urogenitální ústrojí (nově uváděný je *reninom*). Lze sem řadit i *neuroblastom* dětského věku i nádory lokalizované v průběhu nervus sympaticus (na hlavě, krku, v břiše i v pánvi). APUDOMy mohou produkovat řadu biogenních aminů, regulačních peptidů, hormonů i enzymů (Tab 2). *Nezidiomy* vycházejí z Langerhansových ostrůvků pankreatu: z  $\alpha$ -buněk *glukagonomy*, z  $\delta$ -buněk *gastrinomy* projevující se Zollinger-Ellisonovým syndromem, vipomy (VIP= vazomotorní intestinální peptid) působící choleriformní průjmky, nebo *somatostatiny*. Tyto patří k vzácným nádorům. O něco častější bývá nádor z  $\beta$ -buněk *inzulinom*.

MEA I - Wermerův syndrom s predilekčním postižením příštítných tělísek, pankreatu a hypofýzy

MEA II - Sippleův syndrom postihující příštítná tělíška, štítnou žlázu a dřeň nadledvinek

MEA III - (nebo také MEA IIB) - kombinace zahrnující medulární karcinom štítné žlázy, feochromocytom a mnohočetné slizniční neurómy rtu a GIT

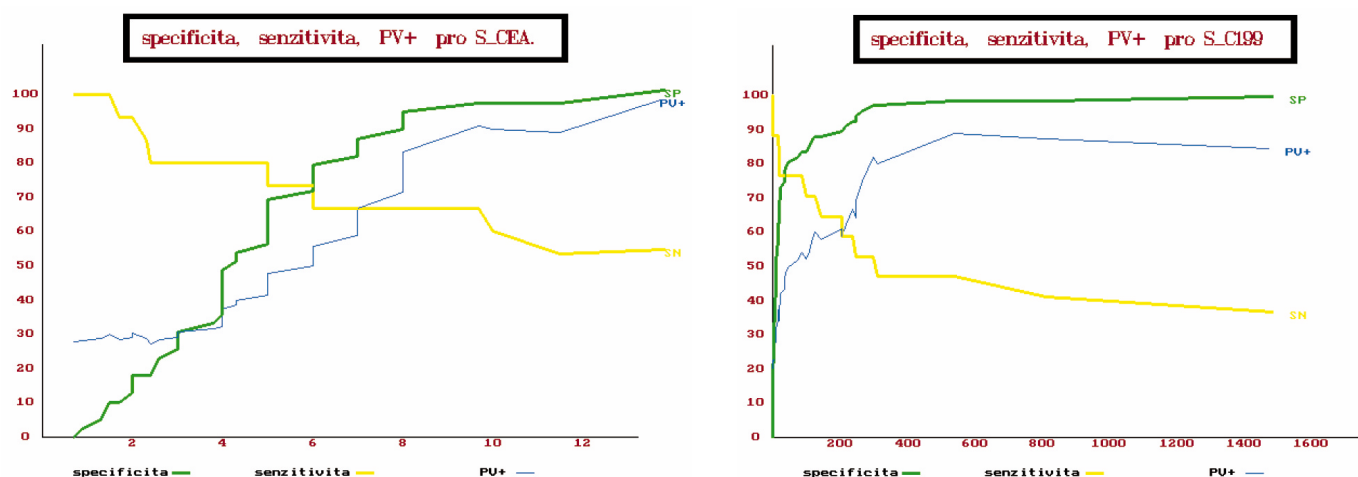
Tab č.1: Mnohočetné endokrinní adenomatózy (MEA)

Naše práce se však týkala *adenokarcinomů* a nádorových markerů CEA a CA 19-9. Hlavním zájmem bylo posoudit, zda pracujeme s optimální *specifitou* (správnou negativitou) markeru, tj. 90%, některá zahraniční renomovaná pracoviště požadují dokonce 95% specifitu. A jakou máme *senzitivitu* (správnou pozitivitu) a jak bychom případně měli upravit referenční hodnotu každého markeru, abychom pracovali při optimální specifitě. K tomuto posouzení je nezbytná spolupráce ošetřujících lékařů, kteří musí vyplnit na žádanku klinický stav nemocného (remise či progres onemocnění), aby bylo možno posuzovat správnou a falešnou pozitivitu i negativitu. Po sestrojení rozlišovací operační křivky (ROC křivky) má optimální operační bod, představující referenční hodnotu, ležet co nejbližší levého horního rohu grafu, na jehož vertikále je senzitivita a na horizontále falešná pozitivita neboli 1-specificita - vše uvedeno v %. Takto by měl být posouzen každý nově vyšetřovaný parametr, nejen nádorové markery. U nemocných léčených s diagnózou karcinom pankreatu v MOU v letech 1993-1999 byly vyšetřovány sérové nádorové markery CEA a CA 19-9 během sledování průběhu choroby. CEA bylo stanovováno imunometodou chemoluminiscenční (ELECSYS, Roche), CA 19-9 metodou MEIA (Abbott). Byla hodnocena senzitivita, specifita a pozitivní predikční hodnota pro jednotlivé parametry validity na souboru 60 nemocných klinického stadia II až IV. Byly vytvořeny křivky (graf 2) pro uvedené nádorové markery zobrazující závislost senzitivity a falešné positivity. Byla vypočtena senzitivita, specifita a pozitivní predikční hodnota při používaných referenčních hodnotách. Získané hodnoty těchto parametrů pro oba markery dokumentuje Tab 3. Referenční hodnota CEA dobře odpovídá požadovaným parametrům. Referenční hodnota CA 19-9 nemocných sledovaných s touto diagnózou by měla být podstatně zvýšena, aby bylo dosaženo optimálních parametrů. I za stávajících poměrů však zůstává CA19-9 validním markerem této choroby (viz plocha pod křivkou ROC - graf 3). Aby bylo dosaženo potřebné specifity vzhledem k chronické pankreatitidě, kde bývají až u 30% nemocných zvýšené hodnoty, doporučuje se pro účely diferenciální diagnostiky (používané jen vý-

ky (ROC křivky) má optimální operační bod, představující referenční hodnotu, ležet co nejbližší levého horního rohu grafu, na jehož vertikále je senzitivita a na horizontále falešná pozitivita neboli 1-specificita - vše uvedeno v %. Takto by měl být posouzen každý nově vyšetřovaný parametr, nejen nádorové markery. U nemocných léčených s diagnózou karcinom pankreatu v MOU v letech 1993-1999 byly vyšetřovány sérové nádorové markery CEA a CA 19-9 během sledování průběhu choroby. CEA bylo stanovováno imunometodou chemoluminiscenční (ELECSYS, Roche), CA 19-9 metodou MEIA (Abbott). Byla hodnocena senzitivita, specifita a pozitivní predikční hodnota pro jednotlivé parametry validity na souboru 60 nemocných klinického stadia II až IV. Byly vytvořeny křivky (graf 2) pro uvedené nádorové markery zobrazující závislost senzitivity a falešné positivity. Byla vypočtena senzitivita, specifita a pozitivní predikční hodnota při používaných referenčních hodnotách. Získané hodnoty těchto parametrů pro oba markery dokumentuje Tab 3. Referenční hodnota CEA dobře odpovídá požadovaným parametrům. Referenční hodnota CA 19-9 nemocných sledovaných s touto diagnózou by měla být podstatně zvýšena, aby bylo dosaženo optimálních parametrů. I za stávajících poměrů však zůstává CA19-9 validním markerem této choroby (viz plocha pod křivkou ROC - graf 3). Aby bylo dosaženo potřebné specifity vzhledem k chronické pankreatitidě, kde bývají až u 30% nemocných zvýšené hodnoty, doporučuje se pro účely diferenciální diagnostiky (používané jen vý-

- 1/ biogenní aminy (serotonin, histamin, adrenalin, noradrenalin, dopamin)
- 2/ regulační peptidy (angiotenzin, calcitonin, vazomotorní intestinální polypeptid, somatostatin a další)
- 3/ hormony
- 4/ enzymy (NSE, L-dopadekarboxyláza)

Tab č. 2: Produkty apudomů



Graf2: Senzitivita, specificita a PV+ pro CEA a CA 19-9 u ca pankreatu

Senzitivita a specificita a pozitivni predikcni hodnota vysetrovanych markeru pri doporučované referenčni hodnotě		
marker CEA na hladině 5.0: ( $\mu\text{g/l}$ )	marker C19-9 na hladině 37.0: (kU/l)	markery C19-9 a CEA v „AND“ kombinaci: (kombinace „AND“ předpokládá pozitivitu obou z markerů)
specificita = 97.4 %	specificita = 79.1 %	specificita = 100.0 %
senzitivita = 66.7 %	senzitivita = 76.5 %	senzitivita = 41.7 %
PV+ = 90.9 %	PV+ = 48.1 %	PV+ = 100.0 %

Tab č. 3: Výsledky, validita CEA a CA 19-9 u ca pankreatu

jimečně) zvýšit referenční hodnotu až na 120 kU/l. I potom stále zůstává ještě přijatelná senzitivita tohoto markeru.

U nemocných s bolestivým syndromem epigastria nejasného původu straších 45 let by měly být vyšetřovány hladiny markerů ve 2-3 týdenních intervalech a posuzována jejich dynamika. CA 19-9 pomáhá také upřesnit interpretaci u mnoha nejasných nálezů CT a ERCP. Hodnoty CA 19-9 nad 500 kU/l u neléčených

nemocných bývají špatným prognostickým ukazatelem často spojeným s přítomností metastáz, většinou jaterních. Hodnoty nad 1000kU/l svědčí pro lymfatické nebo hematogenní (nad 10 000 kU/l) šíření nádoru, jak uvádí Kaušitz J (1990).

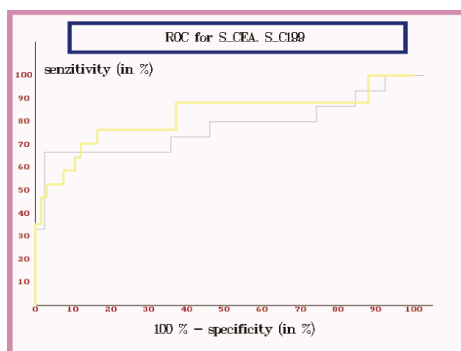
Objevují se práce, které používají vyšetřování nádorových markerů k časnému posouzení efektu chemoterapie. Chemoterapie má finanční náklady řádově vyšší než vyšetření markerů a v případě možnosti časného vysazení neúspěšné terapie a nahrazení jinou, úspěšnější, je také výrazně zvýšena kvalita života nemocného (snížením toxicity terapie) i možné prodloužení přežití.

Jako perspektivní se v budoucnu jeví metody molekulární genetiké diagnostiky - vyšetřování tumor supresorových genů (p53, p16), onkogenů (K-ras), další geny (DCC, APC), mikrosatelitové instability i diagnostiky časných intraduktálních neoplastických změn (počínající squamózní metaplasie,

papilární duktální hyperplazie, ulcer-associated cell lineage = UACL) i růstové faktory a jejich receptory. Z praktického hlediska bývá uváděn (Zbořil V.) náhlý recentní diabetes melitus jako varovný signál neoplastických změn.

#### Literatura:

- 1) Pecen L., Topolčan O., Koukalová H. et al.: *Epidemiologie nádorů slinivky břišní v České republice, XXI Pracovní dny o imunoanalýze, Jihlava, Abstrakta, 2000, 47*
- 2) Kolcová V., Geryk E., Jechová M.: *Zhoubné novotvary, Galén, Praha, 1999, 15*
- 3) Zbořil V., Prokopcová L., Dítě P., Pazourková M.: *Chronická pankreatitidy a karcinom pankreatu, Abstrakta XXIV. brněnských onkologických dní, 2000, 192*
- 4) Klener Pavel: *Protinádorová terapie, Galén, Praha 1996, str.505*
- 5) Svobodová Š., Topolčan O., Pecen L et al.: *Epidemiology of pancreatic tumor in the Czech Republic, Journal of Tumor Marker Oncology, Vol 15, No1, 2000, 58*
- 6) Kaušitz J.: *Rádoimunoanalýza v onkologii, LF UK v Plzni, 1990, 107-108*



Graf3: ROC křivka pro CEA a CA 19-9