

Validita vyšetřování nádorových markerů u karcinomu ovaria

MUDr. Miroslava Nekulová, MUDr. Renáta Kalábová, RNDr. Marta Šimíčková, RNDr. Ladislav Pecen, RNDr. Vladimír Vondráček, MUDr. Dalibor Valík, MUDr. Petr Zlámal, MUDr. Blanka Ptáčková, MUDr. Petr Čechovský
MOÚ, Brno, Žlutý kopec 7

Ústav informatiky a výpočetní techniky AV-ČR, Praha

Práce byla z části podpořena Výzkumným záměrem MZ ČR- identifikační číslo 00020980501 a Grantovým projektem IGA MZ ČR č. 6403-3

Cíl práce

U nemocných léčených v MOÚ v letech 1993-2000 pro diagnózu karcinomu vaječnicku byly vyšetřovány sérové nádorové markery CA 125, CA 19-9, CEA, vzácně AFP a beta-hCG, ojediněle TPA a nově u malého souboru také CASA. Vyšetření bylo provedeno před zahájením terapie a dále v průběhu sledování nemocných. Vyšetření nádorových markerů bylo indikováno vzhledem k histologickému typu nádoru. Byla hodnocena specifická jednotlivých metod (optimální je nejméně 90%), senzitivita a prediktivní hodnoty pro jednotlivé vy-

Bylo hodnoceno celkem 1377 vyšetření CA 125 při klinickém stavu:

CR= 972 PD= 67
PR= 25 NC=314

Parametry validity v %:

SF SN PV+ PV-
94 82 49 98

SF= specifická (správná negativita)
SN= senzitivita (správná pozitivita)
PV+= pozitivní prediktivní hodnota
PV-= negativní prediktivní hodnota

Tab. 1: Hodnocení validity CA 125 (při cut off = 35 kU/l) v MOÚ Brno na souboru nemocných s dg karcinom vaječnicku

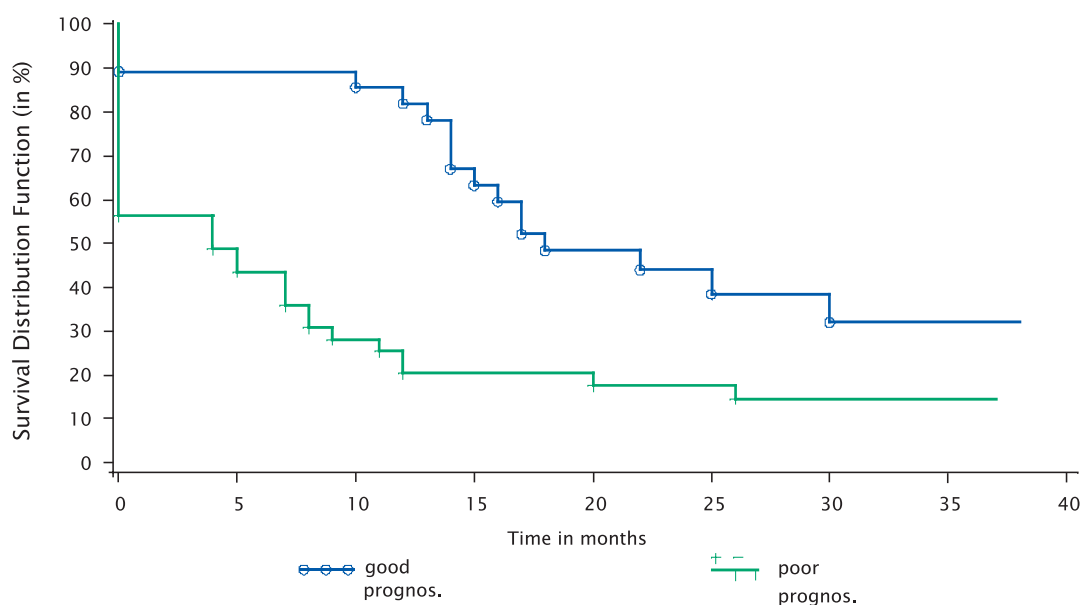
TPS (specifická forma TPA) je spolu s TK (tymidinkináza) vyšetřována osmý den po chemoterapii, kdy pozorujeme výrazný „peak“ v případech úspěšné terapie. Avšak i pro hodnocení efektu terapie zůstává nejvalidnějším parametrem dynamika hodnot markeru CA 125 - stanovená v měsíčních intervalech. CA 125 jsme sledovali u 67 nemocných s karcinomem ovaria III. klinického sta-

Metodika a charakteristika souboru

CA 125, CA 19-9 a beta-hCG bylo stanovováno metodou MEIA (Abbott - AxSYM), CEA a AFP metodou ECLIA (Roche - Elecsys), TPA metodou IRMA (Byk - Sangtec). Pro zhodnocení specifické, senzitivity a prediktivní hodnoty jednotlivých markerů byly pro každý z nich sestrojeny ROC (rozlišovací operační křivky), které znázorňují vztah senzitivity a falešné positivity. Hodnocení mohlo být provedeno u 1377 vyšetření (202 pacientek s nádorem vaječnicku) v případech, kde byl uveden klinický stav nemocných - tabulka 1.

Výsledky

Při používaných referenčních hodnotách jsme pracovali s CA 125 při specifické 94% se senzitivitou 82%, s CEA při specifické 90% se senzitivitou 14%, s CA 19-9 při 95% specifické se senzitivitou 21%. Poslední dva markery jsou ordinovány méně často vzhledem k histologickému typu nádoru, stejně jako beta-hCG a AFP ordinované u germinativních typů nádorů, které nebylo možno statisticky hodnotit vůbec. Nádorový marker spojený s proliferací (TPA) měl při používané referenční hodnotě 92% specifické a 50% senzitivitu. Tento marker se snažíme využívat v poslední době zejména při hodnocení efektu terapie k posuzování „lysis fenomenu“.



Obr. 1: Bezprogresové přežívání při dobré a špatné predikci prognózy dle hodnot CA 125
 Legenda: u nemocných, kde bylo terapií dosaženo kompletní remise, byla provedena predikce dalšího vývoje choroby dle trendu poklesu CA 125 po aplikaci 2. cyklu chemoterapie. Podle toho, zda pokles činil nejméně 51% byly nemocné rozděleny do skupin s dobrou prognózou (modrá linie) a se špatnou prognózou (zelená linie), kde této podmínky nebylo dosaženo.

dia dle FIGO klasifikace při stanovení diagnózy. Tyto nemocné byly léčeny paclitaxel-obsahující kombinací chemoterapií. Bylo podáno 3-9 (median 6) cyklů, kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 34 pacientek, parciální remise (PR) u 6 nemocných a progresse pokračovala u 27 nemocných. U nemocných, kde bylo dosaženo CR, činilo bezprogresové přežívání 5 až 16 měsíců u nemocných, kde pak následovala další progresse.

V čase, kdy bylo terapií dosaženo u nemocných CR, byla na základě poklesu CA 125 v séru provedena predikce prognózy a soubor se rozdělil do 2 skupin (Obr.1). Byla prokázána signifikantní korelace predikce prognózy a skutečného bezprogresového přežívání v těchto 2 skupinách nemocných ($p < 0.0432$ pomocí Wilcoxonova testu a $p < 0.0317$ užitím Log-Rank testu).

Pro posouzení efektu terapie pomocí 1-měsíčních intervalů vyšetřování CA 125 při chemoterapii nám jako průkaz efektu slouží trend poklesu markeru po prvních 2 cyklech. Pokles CA 125 v séru po prvním cyklu by měl být alespoň o 41%, po 2 cyk-

lech o 51% původní hodnoty před terapií (tato však musí činit nejméně dvojnásobek referenční hodnoty). Současně hodnota CA 125 v séru po 2 cyklech terapie by neměla činit více než 2,5-násobek referenční hodnoty. Pro běžné follow-up nemocných vzhledem k možnému návratu choroby většinou volíme vyšetřování 1 až 2 nádorových markerů, podle jejich produkce nádorem, zjištěné vyšetřením před terapií a evidentně závislé na histologii nádoru, lead time se pohybuje mezi 1 - 11 měsíci (s medianem 3 měsíce).

Pozitivní prediktivní hodnota PV+ udává pravděpodobnost progresse při hodnotě markeru nad cut-off v %

(PV+ pro CA 125 = 49% znamená, že ne každé zvýšení markeru nad cut-off signalizuje progresi - je nutný potvrzený vzestupný trend). Falešná pozitivita je častá u výpotků a u mnoha benigních chorob.

Negativní prediktivní hodnota PV- udává pravděpodobnost remise při hodnotě markeru pod cut-off v % (PV- pro CA 125 = 98% znamená, že jen 2% pacientů mají progresi při hodnotě markeru pod cut-off). Všechny údaje platí pro návrat choroby, ne pro primární diagnostiku!

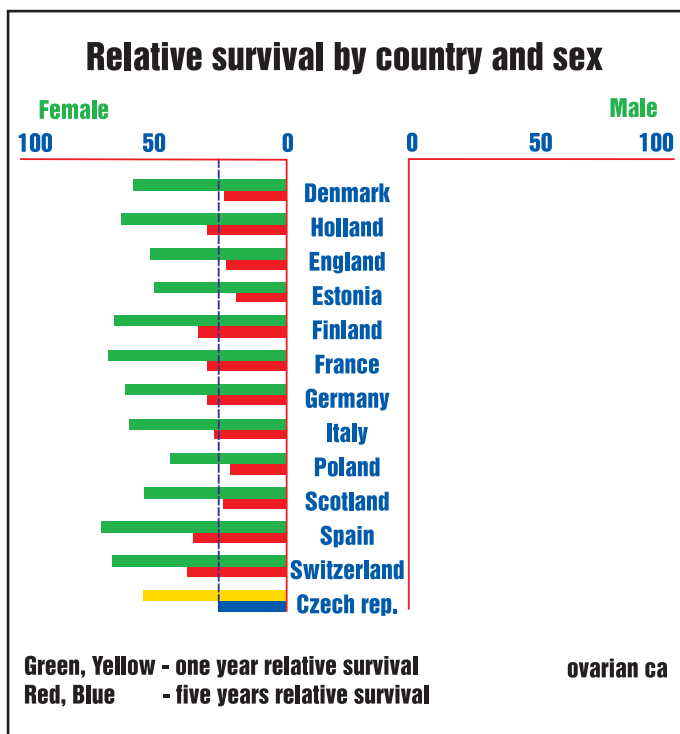
Z nabídky dalších nádorových markerů pro vyšetřování nemocných

s karcinomem ovaria jsme testovali na malém souboru (N=28) např. CASA (Cancer Associated Serum Antigen), prokázali jsme korelaci se souběžně vyšetřovaným CA 125 (lin. kor. koef. = 0,7784). V případě asi 25 % neshodných výsledků (nad cut-off zvýšen jen jeden z markerů) je příspěvek záchytu zvýšených hodnot pomocí CASA jen nepatrný (7%. Tab.2).

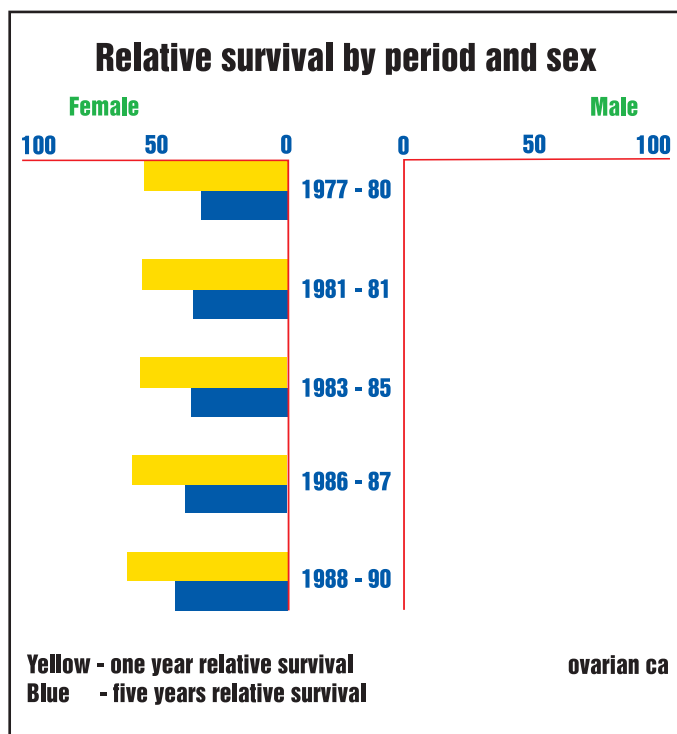
Průkazně nejvalidnějším nádorovým markerem karcinomu vaječníku zůstává CA 125, předběžné výsledky s markerem CASA neprokázaly jeho výhody (tabulka 2).

| | | CASA | | |
|--------|---|---------|----------|-----------|
| | | + | - | |
| CA 125 | + | 6 (21%) | 5 (18%) | 11 |
| | - | 2 (7%) | 15 (54%) | 17 |
| | | 8 | 20 | 28 (100%) |

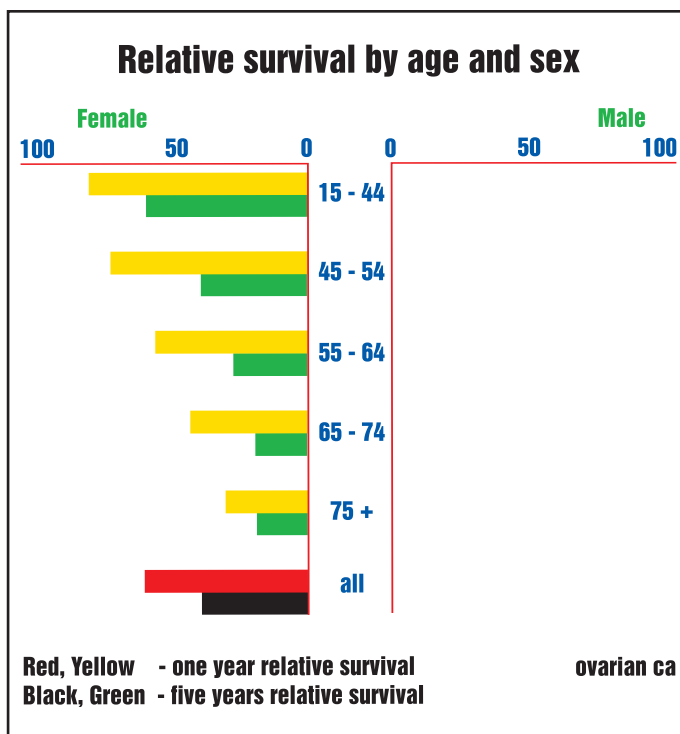
Tab. 2: Korelace mezi CASA a CA125 u nemocných s ca ovaria



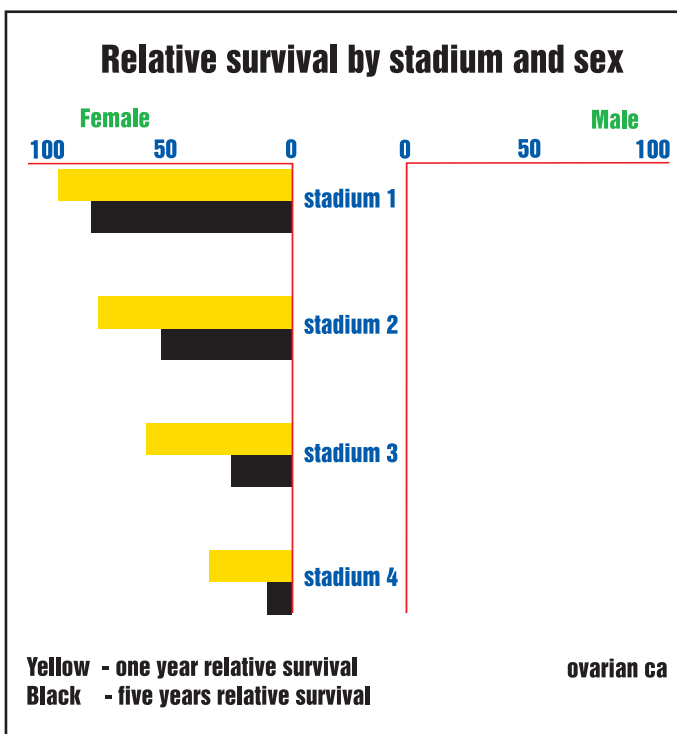
Grafč. 1: Přežívání (1-roční a 5-leté) u karcinomu vaječníku v evropské populaci



Grafč. 2: Přežívání v jednotlivých obdobích v ČR



Grafč. 3: Přežívání u karcinomu vaječníku dle věku v ČR



Grafč. 4: Přežívání u karcinomu vaječníku dle stadia FIGO klasifikace v ČR