

# Využití tumorových markerů

## *v diagnostice a terapii karcinomů plic*

Maligní nádory plic patří k těm chorobám, jejichž incidence i mortalita stále roste. Ve většině západních zemí se pohybuje incidence kolem 50 - 80 nemocných na 100 000 osob za rok (obr.1). Nově diagnostikované případy karcinomů plic tvoří podle aktuálních údajů z USA 14 % u mužů,

12 % u žen, vztaženo na všechny maligní nádory. V posledním období je mortalita u karcinomu plic na prvním místě nejenom u mužů, ale i u žen (obr.1). Epidemiologické údaje z naší republiky vykazují podobné trendy - hrubá incidence v letech 1988-1992 je 98,9 mužů a 16,8 žen/100 000 oby-

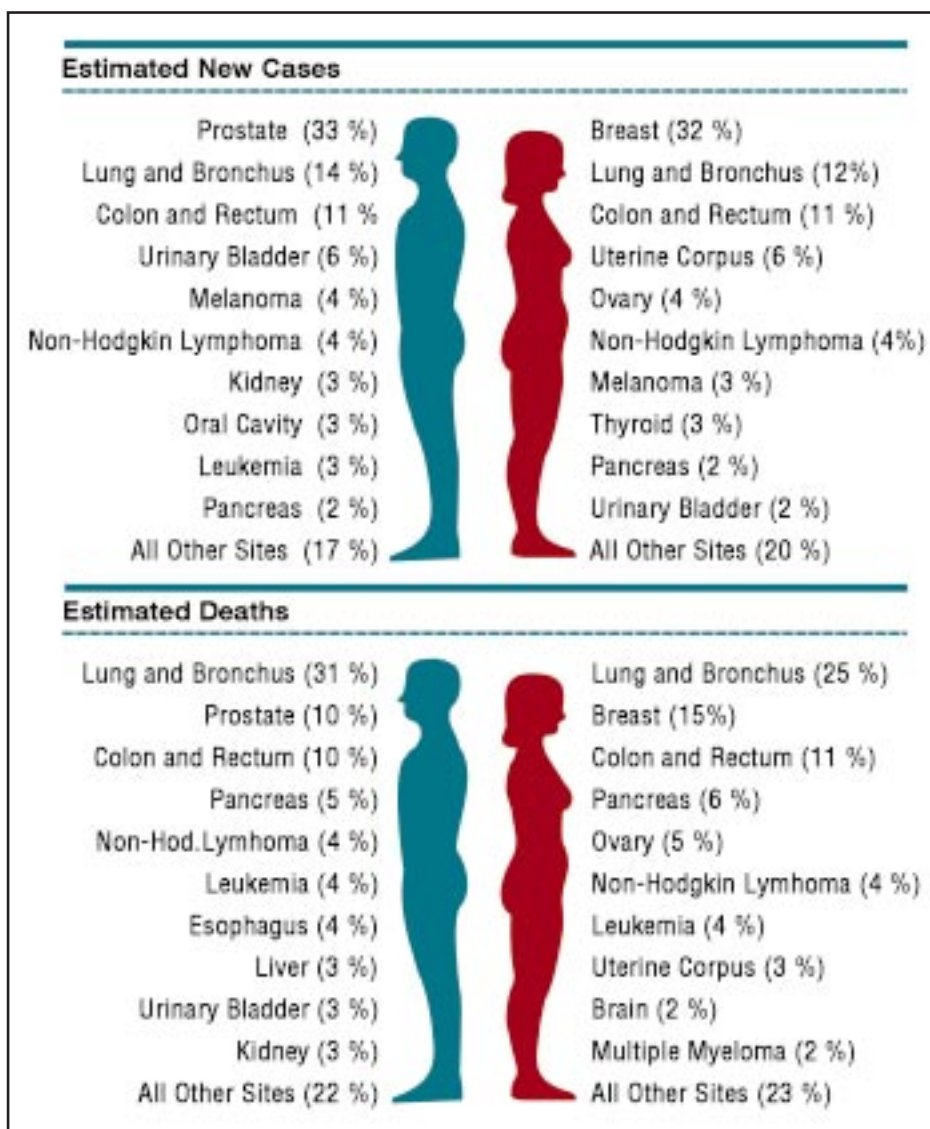
vatel, u žen je zaznamenán výrazný nárůst (1). Méně než 10 % nemocných vykazuje pětileté přežití. Alarmující je fakt, že 80 % pacientů zemře do roka od primární diagnózy.

Rizikové faktory účastníci se na vzniku karcinomu plic jsou dlouhodobě známy. Je to především kouření, které se podílí až na 80 % případů vzniku karcinomu. Je známo, že 1 z 10 kuřáků zemře na rakovinu plic. Mortalita podmíněná maligním nádorem plic je 10-15 x vyšší u kuřáků než u nekuřáků. Při skončení kouření se mortalita vrátí na hladinu nekuřáků po 20 letech.

K rizikovým faktorům patří dále manipulace s azbestem, chromem a niklem, rovněž práce při těžbě uhlí může vést k častějšímu vzniku karcinomu plic. Všechny tyto činnosti vykazují synergistický efekt s kouřením. Intenzivně je studována problematika geneticky podmíněných rizikových faktorů. Zatím se jeví že podobně jako u jiných malignit jsou diagnostikované maligní tumory plic podmíněné hereditárně spíše v časném věku. Přes intenzivní výzkum dosud nebyl potvrzen takový gen, který by susceptibilitu předpovídal a mohl být rutinně stanovován.

Maligní karcinomy plic tvoří dvě významné skupiny nádorů s odlišným biologickým chováním, které je možno definovat pomocí histologické charakterizace: nemalobuněčné karcinomy plic (= non small cell lung cancer, NSCLC) a malobuněčné karcinomy plic (= small cell lung cancer, SCLC), které jsou méně časté (tab.1). Nemalobuněčné karcinomy se dále dělí na karcinomy epidermoidní, adenokarcinomy a nádory z velkých buněk.

Jednotlivé histologické typy nádorů plic vykazují různou expresi nádorových markerů (tab.2). Bylo prokázáno, že nej-



Obr. 1: Incidence (estimated new cases) a mortalita (estimated deaths) jednotlivých maligních onemocnění podle procenta výskytu (American Cancer Society 2004, data shrnující stav 1970 - 1990)

Histologický typ nádoru		% výskytu ve skupině ca plic
Nemalobuněčný karcinom	epidermoidní = skvamózní	40 - 45
	adenokarcinom	25 -35
	karcinom z velkých buněk	10
Malobuněčný karcinom		20 - 25

Tab. 1: Histologické rozlišení maligních nádorů plic

vyšší senzitivitu pro SCLC dosahuje NSE, pro NSCLC je vhodná především CYFRA 21-1 (s hodnotami senzitivity pro epidermoidní cca 55 %, pro adenoakarcinom asi 28 %, pro velkobuněčný cca 35 %). Z dalších tumormarkerů jsou vhodné: SCCA pro epidermoidní tumory, CEA pro adenokarcinomy, nověji je zaváděn ProGRP (Progastrin-releasing peptid) pro SCLC (tab. 2). Chromogranin A a CA125 jsou

předterapeutických koncentrací CYFRA 21-1. Meta-analýzou srovnáním 9 studií (2063 nemocných) bylo prokázáno, že u NSCLC zvýšená hladina je nevýhodný prognostický faktor: hazard ratio (95% CI) je 1,88 (1,64-2,15) (3). Prognosticky nevýhodněji se projevují u SCLC zvýšené předterapeutické hladiny NSE a CYFRA 21-1 než při zvýšení pouze NSE (4).

Špatná prognóza je charakteristická

Nádorový marker	Vhodný pro histologický typ
NSE	SCLC
CYFRA 21-1	NSCLC
SCCA	NSCLC (squamous cell ca)
CEA	NSCLC (adeno ca)
ProGRP	SCLC
(Chromogranin A)	SCLC
(CA 125)	NSCLC (large cell ca)

Tab. 2: Doporučené nádorové markery pro jednotlivé histologické typy karcinomů plic

využívány méně často (2-7).

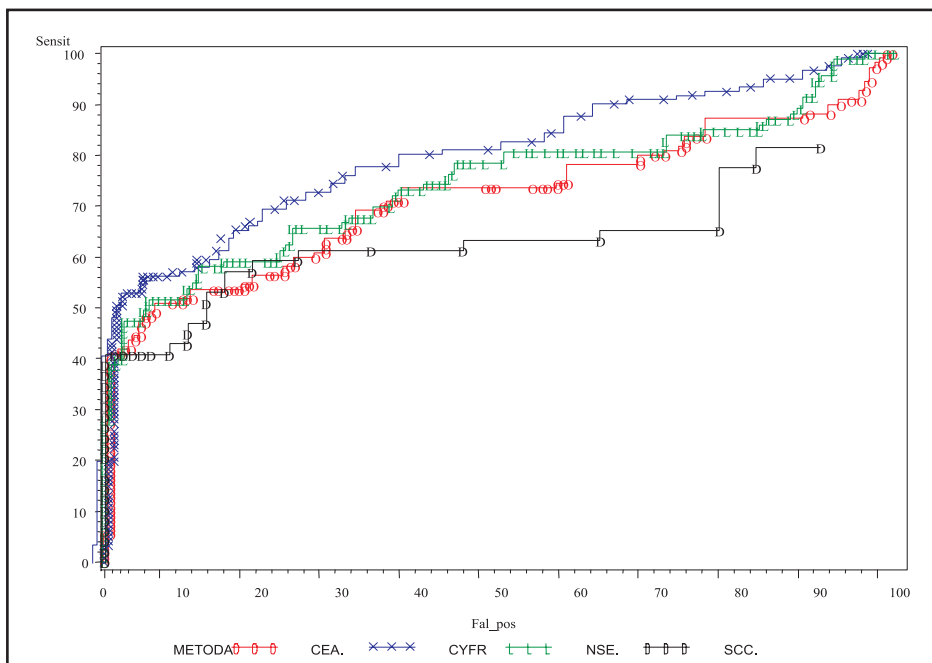
Sérové nádorové markery jsou v případě vyšetřování nemocných s karcinomy plic využívány především pro monitorování průběhu onemocnění a hodnocení odpovědi na léčbu. Významnou roli hrají v případě prokázání karcinomu plic, kde není možno stanovit histologický typ nádoru a podle něhož je řízena terapie. Obvykle je na prvním místě doporučováno vyšetřit NSE, v dalším kroku CYFRA 21-1, CEA a SCCA. Dosud není rutinně používáno vyšetření bronchoalveolární laváže, i když jsou již publikovány studie, které prokazují prognostický význam koncentrací NSE, CYFRA 21-1, SCCA, CEA nebo TPS, vždy po přepočtu na koncentraci bílkovin v tomto materiálu (6).

V posledním období je testován rovněž prognostický a prediktivní význam

rovněž při vyšší koncentraci CYFRA 21-1 a chromograninu A před zahájením terapie (5).

Progastrin-releasing peptid je peptid rodiny bombasinů. Jeho senzitivita u SCLC je 60-70 %, a to u lokalizovaného onemocnění, a dokonce až 75-90 % u generalizovaného onemocnění (7,8). Bylo prokázáno, že ProGRP má pro tento typ nádoru výrazně vyšší senzitivitu než NSE. Expres NSE a ProGRP nemusí být vždy současná, tzn. že není-li zvýšen ProGRP, může být zvýšena NSE. Předterapeutická hodnota ProGRP nemá prognostický význam. Byla nalezena falešná pozitivita ProGRP u renálního poškození.

Vzhledem k možnosti přiřadit k vyšetřením jednotlivých událostí aktuální klinický stav, zhodnotili jsme základní kliniko-statistické charakteristiky souboru nemocných s karcinomy plic (CR = kompletní remise, PD = progresse) (tab.3). Je však třeba si uvědomit, že v tomto výpočtu nebylo možno brát zřetel na histologický typ nádoru, při přepočtu na jednotlivé histologické typy by byly hodnoty výrazně vyšší. V našem souboru vykazují nejvyšší senzitivitu CYFRA 21-1, pak ná-



Obr.2: ROC křivka pro CEA, NSE, CYFRA 21-1 a SCCA u nemocných s karcinomy plic, MOÚ Brno 1998-2003

Marker		N	CR	PD	cut-off	SN (%)	PV+ (%)	PV- (%)	RR	AUC
CYFRA 21-1	µg/l	1973	164	121	4,1	56,2	81	73,6	3,1	0,788
CEA	µg/l	2009	155	110	10,4	51,8	79,2	72,5	2,8	0,713
NSE	µg/l	1457	128	93	18	51,6	78,8	71,9	2,8	0,747
SCCA	µg/l	746	87	49	1,5	41,9	70,0	73,8	2,8	0,673

Tab.3: Senzitivita (SN), pozitivní a negativní prediktivní hodnota (PV+, PV-), relativní riziko (RR) a plocha pod ROC křivkou (AUC) při 90% specifitě, nemocní s karcinomy plic, MOÚ Brno 1998-2003

sledují NSE a CEA, což odpovídá i frekvenci výskytu jednotlivých histologických typů u karcinomů plic (obr. 2).

Genetické abnormality jsou pozorovány u karcinomu plic velice často. Některé z nich mohou hrát roli přímo v etiologii této malignity v kontextu s interakcemi s prostředím, jiné jsou projevem progresivního onemocnění. Vliv specifických genetických změn na mediátorech typu onkogenů (RAS) i tumor-supresorových genů (RB, LIMD1) přispívá k nekontrolovanému buněčnému růstu a proliferaci. U obou

základních histologických typů karcinomu plic (NSCLC, SCLC) byly prokázány TP53 mutace ve frekvenci kolem 80 % případů.

Mutace RB1 se vyskytují téměř ve srovnatelné frekvenci. Abnormality v CDKN2A (P16 INK4A) inverzně korelují s mutacemi RB1. Upregulace RNA komponenty telomerázy byla prokázána ve většině maligních nádorů plic.

Velice častá chromozomální abnormalita u karcinomu plic je delece (del3p a del 9p) - např. MYCN, TP73, MADH2, MADH4, PPP2R1B, and PTEN. Změny ve

smyslu deregulované exprese byly prokázány u ca plic pro c-myc, N-myc, L-myc a HER-2/neu. K-ras, H-ras a N-ras vykazují aktivaci mutací (9).

Přes intenzivní výzkum v oblasti molekulárně-biologických technik má tedy stále vyšetření klasických sérových markerů u karcinomu plic svoje trvalé místo. Jak ukazují onkologické statistiky, význam těchto vyšetření se bude s narůstající incidencí i mortalitou způsobenou především rozšiřujícím se kouřením u žen pravděpodobně nadále zvyšovat.

## Literatura:

1) Kolcová V., Geryk E., Jechová M.: *Zhoubné novotvary. Česká republika a vybrané státy. Galén 1999*

2) Hatzakis K.D., Froudarakis M.E., Bouros D., Tzanakis N., Karkavitsas N., Siafakas N.M.: *Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. Respiration. 2002, 69,25-9*

3) Pujol J.L., Molinier O., Ebert W., Daures J.P., Barlesi F., Buccheri G., Paesmans M., Quoix E., Moro-Sibilot D., Szturmowicz M., Brechot J.M., Muley T., Grenier J.: *CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell*

*lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. Br. J. Cancer. 2004, 90, 2097-105*

4) Ando S., Suzuki M., Yamamoto N., Iida T., Kimura H.: *The prognostic value of both neuron-specific enolase (NSE) and CYFRA 21-1 in small cell lung cancer. Anticancer Res. 2004, 24, 1941-46*

5) Pujol J.L., Quantin X., Jacot W., Boher J.M., Grenier J., Lamy P.J.: *Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. Lung Cancer 2003, 39,131-8*

6) Gomez de Terreros Caro FJ, Alvarez-Sala R, Prados MC, Callol L, Gomez de Terreros Sanchez FJ, Villamor J.: *How to express*

*tumor markers in bronchoalveolar lavage. Int. J. Biol. Markers 2004,19, 67-71*

7) Stieber P., Dienemann H., Schalthorn A., Schmitt U.M., Reinmiedl J., Hofmann K., Yamaguchi K.: *Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)--a useful marker in small cell lung carcinomas. Anticancer Res. 1999, 19, 2673-8*

8) Molina R., Filella X., Auge J.M.: *ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer. Clin. Biochem. 2004, 37, 505-11*

9) Sekido Y., Fong K.M., Minna J.D.: *Molecular genetics of lung cancer. Annu. Rev. Med. 2003, 54, 73-87*

## Ze zahraničního tisku

### ■ *The Times* 1/11/2004:

**Embryonální screening - nový přístup v boji proti onkologickým onemocněním?**

Britská Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) je orgán, který má právo (které důsledně a velmi uvážlivě uplatňuje) povolovat preimplantační genovou diagnostiku (PGD). Metoda spočívá v genetickém vyšetření buňky embrya ve velmi časně fázi po fertilizaci in vitro; v současné době lze tímto postupem zjistit riziko tak závažných geneticky podmíněných onemocnění, jako jsou cystická fibróza, Duchennova muskulární dystrofie, Huntingtonova choroba, ale i Alzheimerova choroba, některé formy karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu. Teprve podle výsled-

ku vyšetření dochází k rozhodnutí o případné implantaci embrya budoucí matce.

Metoda může být významným přínosem v prevenci některých dědičných onemocnění, přináší však i řadu vážných problémů a otázek; jednou z nich je zneužití preimplantační diagnostiky pohlaví při snaze preferovat ze socioetnických pohledů potomky mužského pohlaví (Čína, Indie aj.).

### ■ *New York Times* 2/11/2004:

**Počítačová soutěžní hra jako prostředek ke zlepšení monitorování a léčby diabetu u dětí a mladistvých**

Nemocní diabetem I. typu si musí, často několikrát denně, provádět stanovení krevní glukózy z kapilární krve a podle výsledku adjustovat podávání inzulínu

resp. příjem potravy. Pracovníci Joslin Diabetes Center, jednoho ze špičkových diabetologických center v USA, potvrdili známou zkušenost, že děti a zvláště teenagery, takový režim často nedodrží. Přistoupili proto k zajímavé studii: skupině 40 dětských a mladistvých diabetiků I. typu dali k dispozici malé příruční počítače, kde pacienti čtyřikrát denně zaznamenávali získané údaje o hodnotě krevní glukózy, dávce inzulínu a složení potravy. Polovina sledovaného souboru přitom vždy, když údaje do počítače zadala, získala přístup k soutěžní počítačové hře. Výsledek byl přesvědčivý: pacienti, kteří si mohli hrát a soutěžit dodržovali režim odběru a dávkování podstatně lépe než ti, kteří k počítačové hře neměli přístup.