

Pomen tumorskih označevalcev pri bolnikih s solidnimi tumorji in limfomi

S. Borštnar, T. Ovčariček in B. Zakotnik

Izvleček

Tumorski označevalci so snovi, ki jih izloča tumor ali pa nastanejo kot odgovor na tumor v telesu. Samo na podlagi določitve koncentracije tumorskega označevalca ne moremo postaviti diagnoze raka, ker je koncentracija lahko povečana tudi pri bolnikih, ki nimajo raka, in normalna pri bolnikih z rakom, poleg tega pa označevalci večinoma niso specifični za določeno vrsto raka. Koristni so predvsem pri vrednotenju uspešnosti zdravljenja, v manjši meri pa tudi pri spremljanju bolnikov po končanem zdravljenju nekaterih vrst raka, da bi zgodaj odkrili ponovitev bolezni.

Uvod

Tumorski označevalci so snovi, ki jih celice v zdravem organizmu navadno ne izločajo, ali pa so snovi, ki so v zdravem telesu v veliko manjši koncentraciji. V širšem pomenu so to vsi krvni izvidi, ki nam posredno kažejo na prisotnost oz. aktivnost tumorskih celic v telesu, v ožjem smislu pa so to navadno beljakovine, ki jih tumorske celice sintetizirajo in izločajo, ugotovimo pa jih lahko v serumu.

Določitev tumorskih označevalcev za postavitev diagnoze raka ne zadošča. Nujno je, da jo postavimo z odvzemom tumorskega tkiva (kirurška biopsija, debeloigelnja biopsija – histologija) ali tumorskih celic (aspiracijska biopsija s tanko iglo – citologija). Tumorski označevalci so nam lahko v pomoč, ko se odločamo za morfološko diagnostiko. Bolj so koristni pri vrednotenju uspešnosti zdravljenja, manj pa pri spremljanju bolnikov po končanem zdravljenju (1, 2).

Pri obravnavi bolnikov z rakom je pomembno, da znamo na preprost način pravilno vrednotiti krvne preiskave. Pozorni moramo biti na vsak krvni parameter, ki kaže na aktivnost maligne bolezni.

V prispevku se bomo omejili na krvne preiskave, ki so v vsakdanji praksi dostopne družinskemu zdravniku (hemogram, diferencialna krvna slika, SR, CRP, biokemične preiskave), in na nekatere t. i. tumorske označevalce v ožjem pomenu (CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, AFP, β HCG, PSA). Ne bomo pa razpravljali o hormonsko aktivnih malignih tumorjih in hormonih, ki jih lahko izločajo. Na koncu prispevka bomo na kliničnih primerih prikazali smiselnost oz. nesmiselnost določanja tumorskih označevalcev v primarnem diagnostičnem postopku, med zdravljenjem in pri kontrolnih pregledih bolnikov po uspešnem prvem zdravljenju.

Hemogram

Anemijo in trombopenijo obravnavajo drugi prispevki v tem sklopu, zato se bomo omejili le na belo krvno sliko. Seveda je nujno, da vedno pogledamo levkocite in diferencialno krvno sliko.

Levkocitoza. Nezrele oblike limfatične vrste so dokaj zanesljiv znak, da gre za limfom/levkemijo oz. ponovitev bolezni pri bolniku, ki je bil v preteklosti zdravljen zaradi te bolezni. Razlaga je mnogo manj specifična, če večino levkocitov sestavlja nevtrofilna vrsta. Kadar lahko anamnestično in klinično ugotovimo jasne znake bakterijske okužbe, posebno če se v diferencialni krvni sliki poleg levkocitoze kaže tudi pomik v levo, to dokaj zanesljivo kaže na okužbo. Posebno težko je razlikovati med levkocitozo pri razpadu zasevkov solidnih tumorjev in okužbo, ker obe stanji navadno spremlja zvišana telesna temperatura. Diferencialno diagnostično nam samo delno pomaga določitev C-reaktivnega proteina (CRP), ki ga opisujemo v naslednjem poglavju. Nekoliko bolj nam je v pomoč določitev prokalcitonina. Če okužbe ne ugotovimo, lahko levkocitozo povzročata – poleg razpada zasevkov solidnih tumorjev, največkrat v jetrih – še Ewingov sarkom ter kronično zdravljenje z glukokortikoidi in rastnimi dejavniki za nevtrofilce. Pri infiltraciji kostnega mozga z rakavimi celicami je dokaj značilna t. i. levkoeritroblastna diferencialna krvna slika s povečanim (redkeje lahko tudi z normalnim ali zmanjšanim) številom nevtrofilnih levkocitov, katerih dozorevanje je v diferencialni krvni sliki pomaknjeno v levo, lahko do blastov, ter hkrati prisotnost eritroblastov. Povečanje števila drugih vrst bele krvne slike kot odraz razraščanja tumorskih celic je izjema. Eozinofilija je opisana pri Hodgkinovi bolezni in nekaterih solidnih tumorjih, vendar je v praksi zelo redka.

Levkopenija. Pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo s citostatiki, je levkopenija z nevtropenijo pričakovan neželeni učinek zdravljenja. Od globine in trajanja nevtropenije je odvisno, ali je treba ukrepati. Življenje ogroža febrilna nevtropenija, zato zahteva takojšnje ukrepanje. Levkopenija pa je lahko tudi posreden odraz infiltracije kostnega mozga z rakavimi celicami, najpogosteje pri levkoeritroblastni krvni sliki. To potrdimo z biopsijo kostnega mozga.

SR

Sedimentacija eritrocitov je verjetno najmanj specifična preiskava krvi. V medicini jo največ uporabljamo, saj je njena določitev dokaj preprosta, pa tudi bolniki ji pripisujejo največji pomen. V sodobni onkologiji izgublja pomen, zato je treba o tem poučiti tudi naše bolnike in jo postopoma opuščati. Pri solidnih tumorjih je povišana pri hipernefromu in Ewingovem sarkomu, seveda pa je to odvisno od razširjenosti bolezni.

CRP

C-reaktivni protein uporabljamo pri diagnostiki okužb, spremljanju uspešnosti antibiotičnega zdravljenja in v revmatologiji. Poudariti želimo, da je CRP velikokrat lahko močno povišan zaradi razpada tumorskih celic, izločanja citokinov in s tem nespecifičnega vnetnega odgovora. Tako lahko povzroči veliko zmede pri razlikovanju med bakterijskimi okužbami in aktivnostjo maligne bolezni, posebno pri limfomih in zasevkih

solidnih tumorjev v jetrih. Pri kliničnem vrednotenju CRP moramo vedno pomisliti na ta dejstva in si za zanesljivo diagnozo pomagati z drugimi preiskavami (prokalcitonin, odvzem kužnin, odvzem tkiva za morfološko diagnozo).

Biokemične preiskave

Tumorske celice lahko z izločanjem citokinov in pritiskom na celice organa, kjer se razraščajo, povzročajo patološke vrednosti nekaterih biokemičnih preiskav, kot sta encima alkalna fosfataza (AF) in gama-glutamil transferaza (γ GT), ali pa zaradi hitre delitve in razpada tumorskih celic povišajo raven encima laktat dehidrogenaze (LDH) in raven urata.

AF, γ GT. Ta dva encima sta nam v veliko pomoč pri vrednotenju prizadetosti jeter in kosti. AF se v jetrnih in kostnih celicah nahaja v obliki različnih izoencimov (kostna in jetrna frakcija). V praksi izoencimov ne določamo, saj je preiskava draga in ni dostopna v vseh laboratorijih. Pri prizadetosti jeter sta navadno povišana oba encima. Pozorni moramo biti, kadar je AF povišana zaradi kostnih zasevkov, γ GT pa zaradi prizadetosti jeter iz drugih razlogov, v našem okolju najpogosteje zaradi alkohola. Pomagamo si s klinično sliko (bolečine v kosteh, povečana jetra), serumskim kalcijem, ki je lahko povišan, zelo redko pa znižan, npr. pri prizadetosti kosti, in bilirubinom, ki je povišan pri obstrukciji žolčnih vodov ali hudi prizadetosti jeter. AF je navadno povišana pri osteogenem sarkomu in je pri tem tudi neodvisni napovedni dejavnik slabega poteka bolezni.

LDH, urat. Vrednosti so povečane, kadar sta podvojitveni in razpolovni čas tumorskih celic zelo kratka, to je pri hitro rastočih tumorjih, ki hitro razpadajo. To so najpogosteje limfomi/levkemije, seminom, Ewingov sarkom, melanom in tumorji visoke stopnje malignosti. Pri teh nam LDH pomaga tudi pri vrednotenju odgovora na zdravljenje.

Tumorski označevalci v ožjem pomenu besede

CEA (karcinoembrionalni antigen)

Je zelo nespecifičen. Najpogosteje ga uporabljamo pri karcinomu debelega črevesa in danke, kjer ga določamo predoperativno in v sledenju po primarnem zdravljenju. Merjenje njegove koncentracije je prva 3 leta po primarnem zdravljenju smiselno na 3 mesece, da bi tako zgodaj odkrili ponovitev bolezni. Primeren je za ocenjevanje učinka zdravljenja razširjenega karcinoma debelega črevesa in danke. Povišan je lahko tudi pri drugih karcinomih prebavil, raku dojke, ščitnice in pljuč, jajčnikov, endometrija in sečnega mehurja. Nekajkratne normalne vrednosti lahko zasledimo pri kroničnih boleznih pljuč, jeter, trebušne slinavke in pri kajenju (3).

CA 19-9 (karcinomski antigen 19-9)

Najpogosteje je povišan pri raku trebušne slinavke, za katerega je najbolj specifičen, lahko pa tudi pri raku želodca, žolčnika in žolčnih vodov, redkeje pri raku debelega črevesa in danke. Povišan je lahko tudi pri vnetju žolčnika in trebušne slinavke.

CA 15-3 (karcinomski antigen CA 15-3)

Danes ga v praksi uporabljamo pri raku dojke. Povišan je pri manj kot 10 % bolnikov z lokalno omejeno boleznijo in pri približno 70 % bolnikov z razširjeno boleznijo. Najbolj koristi pri ocenjevanju uspešnosti zdravljenja razširjene bolezni. Nikakor ni primeren za presejanje bolezni, opušta se tudi pri sledenju po primarnem zdravljenju lokalno omejene bolezni (4).

CA 125 (karcinomski antigen 125)

Uporabljamo ga pri raku jajčnikov in jajcevodov. Pri tem raku je najprimernejši predvsem za ocenjevanje učinka zdravljenja napredovale bolezni. V randomizirani klinični raziskavi, v kateri so bolnicam po primarnem zdravljenju na 3 mesece merili CA 125, ob dvakratnem povišanju nad normalno mejo pa so jih randomizirali v skupino s takojšnjo kemoterapijo in v skupino, ki je kemoterapijo prejela šele ob kliničnih znakih ponovitve bolezni, ni bila dokazana razlika v preživetju med obema skupinama. V sledenju bolezni je CA 125 manj pomemben, prav tako ni primeren za presejanje raka jajčnikov. Zavedati se moramo, da je ta označevalec povišan tudi pri vseh malignih in nemalignih boleznih, ki prizadenejo serozne membrane: peritonej, plevro in perikard.

AFP (α -feto protein)

Izločajo ga celice hepatocelularnega karcinoma (HCC) in germinalnih tumorjev. Povišan je pri približno 60 % bolnikov s HCC in pri 50 do 70 % bolnikov z neseminomskimi germinalnimi raki. Pri seminomih ni povišan. Povečane vrednosti tega tumorskega označevalca lahko ugotovimo tudi pri bolnikih z akutnim ali kroničnim hepatitisom, pa tudi pri drugih jetrnih boleznih.

β HCG (β -horionski gonadotropin)

Povišan je predvsem pri germinalnih tumorjih. Pri tej bolezni izhodiščna serumska vrednost tega tumorskega označevalca skupaj z AFP in LDH bolnike deli po prognozi. Z njimi spremljamo odgovor na zdravljenje in jih sledimo po končanem zdravljenju. Pozabiti ne smemo, da je povišan med nosečnostjo.

PSA (prostatični specifični antigen)

Med tumorskimi označevalci je najbolj organsko specifičen. Povečano serumsko koncentracijo lahko najdemo pri raku prostate, pa tudi pri benigni hipertrofiji prostate in vnetju prostate. Tudi po digitorektalnem pregledu je povečana. V svetu in pri nas se uporablja v t. i. divjem presejanju za raka prostate. Organizirano presejanje se pri nas in drugod po svetu ne izvaja. S takim presejanjem bi bilo sicer možno odkriti več zgodnjih rakov, vendar pa bi hkrati povečali število moških, pri katerih bi brez potrebe zdravili sicer biološko neagresivne rake. Primeren je za sledenje po končanem primarnem zdravljenju in za ocenjevanje učinkovitosti zdravljenja (5).

Kdaj je smiselno določati tumorske označevalce?

Za tumorske označevalce še bolj kot za druge preiskave velja, da natančno vemo, kako bomo ukrepali in kakšno korist bo imel bolnik od te diagnostične preiskave. Na kliničnih primerih želimo prikazati smiselnost oz. nesmiselnost določanja tumorskih označevalcev v primarnem diagnostičnem postopku, med zdravljenjem in po uspešnem prvem zdravljenju.

Primer 1

68-letna pomenopavzna bolnica si je v februarju 2005 zatipala tumor v levi dojki. Z aspiracijsko biopsijo s tanko iglo je bil potrjen karcinom. Vsi laboratorijski izvidi, vključno s tumorskim označevalcem CA 15-3, so bili v mejah normalnega. Oddaljeni zasevki niso bili dokazani. Dva tedna pozneje je bila operirana, narejena je bila tumorektomija z biopsijo varovalne bezgavke. Dokazan je bil 3 cm velik, slabo diferenciran, hormonsko odvisen, HER-2 negativen invazivni duktalni karcinom. Varovalna bezgavka je bila negativna. Bolnica je bila po operaciji zdravljena z dopolnilno sistemsko kemoterapijo z epirubicinom in ciklofosamidom. Po 6 ciklih kemoterapije

je sledilo obsevanje in dopolnilno hormonsko zdravljenje z anastrozolum. Bolnica je hodila na redne kontrole, ki so poleg kliničnega pregleda vključevale tudi laboratorijsko kontrolo s tumorskim označevalcem CA 15-3, katerega vrednosti so bile ves čas pod zgornjo referenčno vrednostjo 30 U/ml. Na rednem pregledu v juniju 2009 je bolnica navajala suh kašelj. Ugotovili smo porast CA 15-3 na 90 U/ml. RTG p. c. v 2 projekcijah je pokazal nejasno zgoštev v desnem spodnjem pljučnem režnju in manjši plevralni izliv desno. CT prsnega koša je pokazal 3 zasevke v desnem pljučnem režnju, veliki so bili do 1,5 cm. UZ trebuha in scintigram skeleta nista pokazala nobenih patoloških sprememb. V plevralnem izlivu so bile dokazane celice adenokarcinoma, pozitivne za estrogenske in progesteronske receptorje. V juliju 2009 smo bolnici zamenjali hormonsko zdravljenje, zdraviti se je začela s tamoksifenom. V septembru 2009 je še navajala občasen kašelj, sicer pa se je počutila zelo dobro. Koncentracija CA 15-3 je padla na 70 U/ml, v decembru 2010 pa na 50 U/ml. Kontrolni RTG p. c. ni več pokazal zgoštive v spodnjem desnem pljučnem režnju in le še majhen plevralni izliv na desni.

Komentar. Tipičen primer bolnice z rakom dojke, ki ob postavitvi diagnoze ni imela povišanega tumorskega označevalca. Povečana vrednost med sledenjem bolnice je sovpadala s kliničnimi težavami. Padanje koncentracije tumorskega označevalca je bilo povezano z manjšanjem obsega razširjene bolezni zaradi uspešnega sistemskega zdravljenja.

Primer 2

Pri 64-letnem bolniku so v januarju 2001 s transuretralno resekcijo prostate ugotovili slabo diferenciran karcinom prostate (Gleason 8). Koncentracija PSA v krvi je bila ob postavitvi diagnoze 65 ng/ml. V februarju 2001 je začel hormonsko zdravljenje z antiandrogenom. V septembru 2001 je bila koncentracija PSA 1,72 ng/ml. Zdravljenju z antiandrogeni je bilo priključeno obsevanje prostate, po katerem je PSA padel na 0,34 ng/ml. V decembru 2003 je prenehal z jemanjem antiandrogena. Hodil je na redne kontrole. Na rednem pregledu v maju 2008 je bil prvič po primarnem zdravljenju ugotovljen porast PSA na 11,2 ng/ml. Vsi drugi laboratorijski izvidi so bili v mejah normalnega. Ob tem je bil bolnik brez kakršnih koli bolezenskih simptomov. Scintigram skeleta in UZ trebuha sta bila negativna. RTG p. c. je pokazal širši mediastinum, CT prsnega koša pa povečane bezgavke v mediastinumu. Biopsija bezgavk je potrdila zasevke karcinoma prostate. V juliju 2008 je bolnik spet začel s hormonskim zdravljenjem, in sicer z medikamentozno kastracijo z goserelinom. Že po 3 mesecih smo ugotovili padec PSA na 0,1 ng/ml, po 6 mesecih in na vseh nadaljnjih kontrolah pa na < 0,003 ng/ml. CT prsnega koša po pol leta zdravljenja je pokazal popoln odgovor.

Komentar. PSA je primer tumorskega označevalca, ki po predhodnem primarnem zdravljenju karcinoma prostate hitro in zanesljivo pokaže napredovanje bolezni in je tudi odlično merilo za spremljanje odziva na zdravljenje te bolezni.

Primer 3

31-letni bolnik, ki je bil vedno zdrav, je v avgustu 2009 občasno čutil tiščočo bolečino v žlički. V tem času je bil zaradi prevelike teže na redukcijski dieti in je shujšal 10 kg. Bolečina v žlički je mesec dni pozneje postala močnejša in krčevita. Začel je kašljati. V trebuhu je bil tipen obsežen tumor, sicer pa je bil klinični pregled, vključno z modi, brez posebnosti. Laboratorijski izvidi so pokazali močno povečano vrednost β -HCG (309903U/l), povečano vrednost LDH (12,93 ukat/l)

in γ GT (1,47 ukat/l). CT trebuha in prsnega koša sta pokazala do 9 cm velike pakete povečanih bezgavk v trebuhu, do 4,5 cm velike spremembe v jetrih in številne do 4 cm velike zasevke v pljučih ter povečane bezgavke v mediastinumu. UZ mod je pokazal majhen tumor v desnem modu. Glede na jasno klinično diagnozo metastatskega germinalnega tumorja je bolnik septembra 2009 začel s kemoterapijo po shemi BEP (bleomicin, etopozid in cisplatin). Že po prvem ciklu se je vrednost β -HCG zmanjšala za skoraj stokrat, vrednosti LDH in γ GT sta se normalizirali. Po 5 ciklih je bila koncentracija β -HCG le še 11 U/l. CT prsnega koša in trebuha sta pokazala dober delni regres bolezni. Bolnik je v januarju 2010 nadaljeval zdravljenje z operativno odstranitvijo ostankov zasevkov in desnega moda. V zasevkih ni bilo vitalnega tumorskega tkiva, ampak le nekroze. V odstranjenem modu je bil nekaj milimetrov velik zreli teratom.

Komentar. V opisanem primeru je močno povišan tumorski označevalec skupaj z bolnikovo mladostjo in s klinično sliko nedvoumno kazal na diagnozo metastatskega germinalnega tumorja. Morfološka diagnostika bi ob majhnem tumorju v modu in obsežni, nevarni metastatski bolezni pomenila nepotreben odlog sistemskega zdravljenja. Ta primer je v tem izjema.

Sklep

Pomembno je vedeti, da povišani tumorski označevalci še ne pomenijo nujno raka in da njihove normalne vrednosti raka ne izključujejo. Lahko nam pomagajo pri diagnozi in pri izbiri nadaljnjih diagnostičnih postopkov, nikakor pa ne moremo postaviti diagnoze samo na podlagi laboratorijskih izvidov. Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka, nam gibanje vrednosti izhodiščno povišanih tumorskih označevalcev dobro pomaga pri oceni uspešnosti zdravljenja. Po uspešnem zdravljenju je kontrola ustreznih tumorskih označevalcev lahko del sledenja bolnikov (6, 7). Pri bolnikih, pri katerih bolezni ne moremo obvladati, je določanje tumorskih označevalcev nepotrebno in neetično.

Viri

- Novakovič S, Bračko M, Osredkar J et al. Diagnostika raka. V: Novakovič S, Hočevar M, Jezeršek-Novakovič B, Strojnar P, Žgajnar J, ur: Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Ljubljana: Mladinska knjiga 2009: 298–315.
- Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al.: Cancer of the testis. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1269–90.
- Gershon Y, Locker, Stanley Hamilton, Jules Harris et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. J Clin Oncol 2006; 24(33): 5313–27.
- Lyndsay Harris, Herbert Fritsche, Robert Mennel et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33): 5287–312.
- Grubb RL 3rd, Pinsky PF, Greenlee RT, et al.: Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. BJU Int 2008; 102 (11): 1524–30.
- Tumor Markers: Questions and Answers. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Detection/tumor-markers>.
- Lab Tests Online. Tumor markers. http://www.labtestsonline.org/understanding/analytes/tumor_markers/glance.html.