

Importanța markerilor tumorali în oncologie

The importance of tumor markers in oncology

Adina Elena Stanciu*

Institutul Oncologic „Prof.Dr.Al.Trestioreanu” București

Rezumat

Deoarece este esențial ca boala neoplazică să fie detectată într-un stadiu incipient, cercetătorii depun eforturi în direcția descoperirii de markeri tumorali cu sensibilități și specificități mai mari pentru celulele tumorale cercetate. Din păcate, specialiștii au realizat că o singură proteină sau altă substanță dozată din sânge nu poate reprezenta cel mai bun marker asociat bolii canceroase. În ultimii ani, cercetătorii au descoperit și introdus în practica clinică noi tipuri de antigene asociate tumorilor.

Cuvinte cheie: marker tumoral, boală neoplazică, sensibilitate, specificitate

Abstract

Because it's important to detect cancer early, researchers are looking for new and better tumor markers. But as doctors have learned more about cancer, they've found that the level of a single protein or other substance in the blood may not be the best marker for the disease. In recent years, doctors have begun to detect new tumor associated antigens.

Key words: tumor marker, neoplastic disease, sensitivity, specificity

Introducere

Mortalitatea prin cancer a crescut considerabil în ultimul secol. După afecțiunile cardio-vasculare, boala neoplazică ocupă al doilea loc pe lista cauzelor de deces din lume. În anul 2004 s-a estimat că unul din patru cetățeni ai Europei s-a confruntat cu diagnosticul de cancer⁶. Carcinoamele de sân și ovar la femei și de plămân, colon și prostată la bărbați, sunt cele

mai frecvente. În ultimii ani s-au obținut evidente succese în lupta cu cancerul atât prin îmbunătățirea actului chirurgical efectuat precoce, cât și prin progresele încurajatoare privind chimioterapia, radioterapia și imunoterapia.

S-au făcut progrese mari în imagistica medicală. Metodele imagistice și endoscopice invazive și neinvazive, permit diagnosticarea bolii neoplazice în stadiu incipient, urmărirea evoluției acesteia și depistarea în timp util a re-

***Adresa pentru corespondență:** Adina Elena Stanciu, Institutul Oncologic „Prof.Dr.Al.Trestioreanu” București, Laboratorul de Cancerogeneză și Biologie Moleculară, Șos. Fundeni nr. 252, sector 2, București
E-mail: adinaelenastanciu@yahoo.com

cidivelor.

La ora actuală, una din metodele larg acceptate în practica clinică pentru determinarea neoplasmelor este evidențierea produșilor asociați tumorilor (factori genetici, oncogene, proteine etc.), care reprezintă "markeri tumoral". Markerii tumorali sunt substanțe, care reflectă sinteza, creșterea și răspunsul la terapie al tumorilor maligne, fiind produși fie de celulele tumorale, fie de celulele gazdă stimulate de tumoră.

Identificarea și determinarea markerilor tumorali reprezintă o modalitate importantă de a obține informații despre tumorile maligne, producând un minim de disconfort pacientului, la un preț relativ accesibil. De aceea, în ultimul deceniu s-au detectat și introdus în practica medicală noi markeri tumorali. Astăzi, clinicienii au la dispoziție cel puțin un marker cu sensibilitate de peste 50% pentru majoritatea tumorilor solide, putând fi validate asocieri de markeri specifici fiecărui tip de neoplasm.

Criterii de selecție a markerilor tumorali

Deși studiile efectuate asupra markerilor tumorali sunt extrem de numeroase, nici unul dintre ei nu a dat deplină satisfacție, în sensul că nici unul nu are valoare absolută, nici unul nu este specific pentru o anumită formă de cancer și nu întotdeauna prezența lor constituie o indicație precisă asupra existenței unor neoplazii maligne sau chiar benigne, după cum nici absența lor nu înseamnă, în mod automat, absența bolii. Din aceste motive, se justifică continuarea studiilor realizate până în prezent, atât pentru identificarea de noi markeri "mai specifici", dar și pentru dezvoltarea datelor referitoare la markerii deja cunoscuți, urmărindu-se gradul lor de specificitate și selectivitate, semnificația lor ca factori de diagnostic sau prognostic și necesitatea lămuririi mecanismului lor biologic de acțiune.

Markerul tumoral ideal trebuie să aibă:

1. specificitate cât mai apropiată de 100%,

adică să nu fie detectabil în tumori benigne sau în alte afecțiuni organice nontumorale;

2. specificitate de organ foarte mare, aceasta însemnând că trebuie să fie secretat de o singură entitate tumorală;
3. sensibilitate cât mai apropiată de 100%, adică să poată fi detectat la o cantitate foarte mică de celule tumorale.

Până în momentul de față nu a fost descris un marker tumoral cu o sensibilitate și specificitate mai mare de 95%. Acesta este motivul pentru care la ora actuală se lucrează cu asocieri de markeri: unul "de primă alegere", cel cu specificitatea cea mai mare pentru celula tumorală cercetată, completat cu unul sau doi markeri, "de a doua sau a treia alegere", care îmbunătățesc considerabil sensibilitatea primului^{1,5}.

Prin efortul conjugat al clinicienilor, medicilor de laborator și producătorilor de reactivi, s-au schițat ghiduri pentru recomandarea testării celor mai potriviți markeri tumorali, ținând seama de organul afectat și de tipul histologic.

În mod curent, dozarea markerilor tumorali este importantă pentru: screening, stabilirea diagnosticului, valoare prognostică, monitorizarea tratamentului, valoare predictivă și indice de supraveghere.

Screening

Markerii tumorali pot fi utilizați ca semnalizatori ai unei stări patologice, determinarea lor făcându-se la un număr mare de persoane sănătoase sau la persoane cu risc crescut, în încercarea de a detecta boala neoplazică într-un stadiu precoce.

Includerea unor antigene virale în categoria antigenelor tumorale este de mare actualitate⁴.

Aici ar trebui să amintim Human Papilloma Virus (HPV), responsabil de cancerul de col uterin. Tipurile HPV "high risk" codifică două oncoproteine, E6 și E7. Funcția acestor oncoproteine este de a stimula proliferarea celulară prin interferarea cu funcția proteinelor re-

glatorii în celule, incluzând produșii genelor supresor tumorale p53 și pRb. Cuplarea lui E6 cu p53 sugerează că ar contribui la producerea cancerelor ano-genitale HPV pozitive, iar în cancerele cervicale HPV negative, se crede că mutația p53 ar fi mecanismul posibil al oncogenezei. Se poate concluziona că inactivarea p53 mediată fie de E6, fie de mutație, poate fi o treaptă cheie în dezvoltarea carcinoamelor cervicale.

EBNA-1 este o proteină detectabilă în limfomul Hodgkin/Burkitt genom pozitiv. Virusul Epstein-Barr (EBV) este virusul căruia i s-a stabilit pentru prima dată potențialul oncogenic la om. Inițial a fost descoperit în limfomul Burkitt, pentru ca ulterior să i se stabilească efectele oncogene și în carcinomul nazofaringian.

Antigenele de hepatită B și C sunt responsabile de apariția hepatomului, iar Anti-Human Lymphocyte Antigen (HTLA-1) de apariția leucemiei și a limfomului T.

Antigenele prezentate pot fi folosite cu foarte bune rezultate în screening-ul neoplazilor amintite.

Testele rapide joacă, de asemenea, un rol important în screeningul pacienților cu afecțiuni neoplazice. Aici ar trebui să amintim testul rapid pentru determinarea concentrației serice de Prostate Specific Antigen (PSA_{total}), util în screeningul cancerului de prostată și testul rapid pentru determinarea concentrației urinare de Bladder Tumor Antigen (BTA), util în screeningul cancerului de vezică urinară.

Această metodologie se înscrie în rândul altor teste, cum ar fi mamografia pentru cancerul de sân sau colonoscopia pentru cancerul colorectal.

Stabilirea diagnosticului

Markerii tumorali pot ajuta, alături de alte investigații clinice și paraclinice, la stabilirea diagnosticului anumitor tipuri de neoplazii.

Determinarea valorii procentuale de PSA_{liber} din PSA_{total} ($\% PSA_{liber}$) sau a raportului $PSA_{liber}/PSA_{total} \times 100$, pentru valori ale PSA_{total}

situate în intervalul 4-10 ng/ml, ajută la îmbunătățirea discriminării dintre adenocarcinomul de prostată (ADK prostată) și hiperplazia prostatică benignă (BPH).

În cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), determinarea antigenului CA 72-4 din fluidul pleural ajută la stabilirea diagnosticului (sensibilitate 75-85%).

În anul 2006 cercetătorii de la o clinică din Cleveland au anunțat descoperirea unui nou marker tumoral: LPA (Lysophosphatidic Acid), numit și factor de activare al cancerului ovarian, cu o sensibilitate de 92-95% în diagnosticarea acestei afecțiuni în stadiile I și II.

Determinarea concentrației urinare de BTA sau de Nuclear Matrix Protein (NMP22) prezintă o sensibilitate de 80-85% în detecția cancerelor vezicale superficiale.

Dozarea CA 15-3 are o sensibilitate scăzută (20-30%) în diagnosticul cancerului mamar primar. Deși, asocierea sa cu antigenul carcinoembrionar (CEA) sau utilizarea noilor markeri pentru cancer mamar: CA 549, BCM, MCA, CAM 26, CAM 29 și a markerului de activitate tumorală Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) cresc sensibilitatea la peste 30%, aceasta rămâne insuficientă pentru detecția neoplasmului mamar primar².

În anul 1999 specialiștii au descoperit existența proteinelor NMP66 în sângele bolnavelor de neoplasm mamar, proteine care nu sunt, în general, prezente în sângele femeilor care nu au această afecțiune. Începând din anul 2005 acest marker tumoral este testat în 7 centre din Statele Unite și în 3 din Germania. Testarea se efectuează pe un lot de femei, dintre care jumătate au o biopsie și o mamografie care induc suspiciunea de cancer mamar.

Valoare prognostică. Valoare predictivă

Markerii tumorali pot ajuta la elaborarea planului terapeutic adecvat persoanei și tipului de cancer studiat. Astfel, amplificarea genei HER-2/neu (c-erbB-2), împreună cu deter-

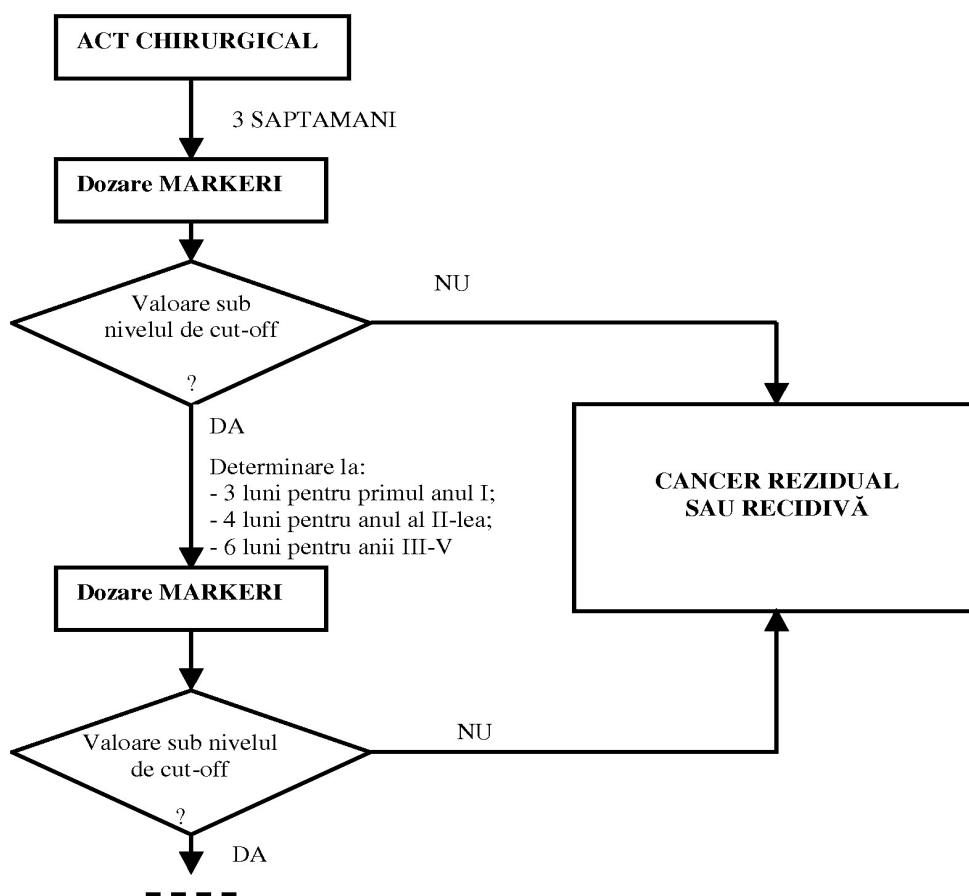


Figura 1. Schema de determinare a markerilor tumorali după intervenția chirurgicală

minarea receptorilor de estrogen ajută la alegerea liniei de tratament, mai exact la selectarea pacienților cu cancer mamar care să beneficieze de terapia cu Herceptin (Trastuzumab).

Monitorizarea tratamentului. Indice de supraveghere.

Chiar dacă prin tratament, de cele mai multe ori multimodal, se obține controlul local și se ameliorează supraviețuirea, eșecul terapeutic poate apărea la intervale variabile sub forma recidivelor locale sau a metastazelor la distanță. Pentru depistarea precoce a acestora, supravegherea oncologică este obligatorie.

Strategia de urmărire post-operatorie a pacienților cu forme avansate de cancer, pentru detectarea precoce a recidivelor locale și/sau

metastazelor la distanță, este controversată. În afara examenului clinic periodic și a tehnicilor imagistice, dozarea markerilor tumorali furnizează informații utile despre evoluția naturală a bolii, prognostic și poate, totodată, să ghideze tratamentul, respectându-se schema din Figura 1.

Așa cum se poate observa și din Figura 1, dozarea corectă a markerilor tumorali în supravegherea post-chirurgicală trebuie să parcurgă mai multe etape:

1. Dozarea unui panel de doi sau chiar trei markeri tumorali la aproximativ trei săptămâni după intervenția chirurgicală. După practicarea actului chirurgical, valoarea markerilor tumorali trebuie să fie sub linia bazală. O valoare peste cea bazală indică:

- a. ablație chirurgicală necurativă;
 - b. prognostic nefavorabil;
 - c. necesitatea începerii tratamentului paleativ.
2. Retestarea la fiecare trei luni a respectivilor markeri tumorali. Toți markerii tumorali asigură posibilitatea urmării evoluției pacientului, confirmarea eficacității tratamentului aplicat și depistarea precoce a recăderilor cu mai mult de șase luni înaintea examenelor clinice și imagistice. Aceasta permite de multe ori reintervenția chirurgicală precoce;
3. În momentul depistării creșterii valorice a unuia sau a tuturor markerilor tumorali din panelul respectiv se recomandă să se efectueze două sau trei retestări în interval scurt (maxim o lună), după care clinicianul adoptă măsura terapeutică cea mai potrivită³;
4. Se recomandă ca toate aceste determinări să fie făcute în același laborator sau atunci când este nevoie să se schimbe locul de testare, să fie făcute în paralel, în primul și al doilea laborator (două sau trei determinări), pentru a se ajunge la o concordanță între rezultate.

Concluzii

1. Există un număr mare de markeri tumorali, dar pentru practica medicală ei nu au valoare absolută.
2. Determinarea prezenței în țesutul tumoral de diferite origini, a markerilor tumorali

într-o anumită concentrație, mai mare sau mai mică, prezintă o importanță majoră pentru:

- a. alegerea liniei de tratament (în scopul identificării pacienților care să beneficieze de radioterapie, chimioterapie sau hormonoterapie);
- b. monitorizarea tratamentului (indică recrudescența și instalarea rezistenței organismului la medicamentul administrat);
- c. îmbunătățirea metodologiilor de tratament.

Bibliografie

1. Bates S.E. – Clinical application of serum tumor markers, *Ann.Int.Med.*, 2000, 115, 623-638
2. Blidaru A., Munteanu M. – Valoarea dozării CA 15-3 în supravegherea post-terapeutică a bolnavelor cu neoplasm mamar, *Revista Română de Oncologie*, 2001, 38(1), 57-61
3. De Long E.R., De Long D.M. – Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach, *Biometrics*, 2000, 44, 837-846
4. Hamdan M. – Cancer Biomarkers – Analytical Techniques for Discovery, John Wiley & Sons Inc., 2007
5. Klapdor R. – Tumour markers in clinical oncology an overview, Sorin Biomedica S.P.A., Hamburg, 1994.
6. Littrup P.J., Goodman A.C. – Cancer of the prostate: epidemiology and etiology, *Urology*, 2004, 52, 455-461.