Η αξία του CA 19-9 στη διάγνωση, στην πρόγνωση και στην παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος

ΝΙΚΗΤΑΣ ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ
Επιμελητής Β' Γαστρεντερολογίας, ΓΝ Ρόδου

Η πρώτη περιγραφή του συνοδού των όγκων αντιγόνου CA 19-9 έγινε προ 20ετίας[1]. Αργότερα, το CA 19-9 ταυτοποιήθηκε σαν μια βλεννίνη που σχετίζεται με τις ομάδες αίματος του συστήματος Lewis[2,3]. Αρχικά το CA 19-9 προτάθηκε για κλινική εφαρμογή στην παρακολούθηση της πορείας του κολορθικού καρκίνου[4] και στη συνέχεια φάνηκε ότι η εφαρμογή του ήταν πιο ειδική στον καρκίνο του παγκρέατος[5,6,7].

Την τελευταία δεκαετία, αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές επιβεβαιώνουν την κλινική σημασία του CA 19-9 στη διάγνωση, στην πρόγνωση και στην παρακολούθηση της εξέλιξης του καρκίνου του παγκρέατος.

Διαγνωστική αξία του CA 19-9

Αν και πολύ υψηλά επίπεδα του CA 19-9 στον ορό του αίματος σχεδόν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη καρκίνου του παγκρέατος ή των χοληφόρων, ο σωστός ρόλος του CA 19-9 είναι σαν διαγνωστικό βοήθημα ή συμπλήρωμα, που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, να αξιολογείται σε σχέση με τα υπόλοιπα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα και να ενσωματώνεται ανάλογα στη διαδικασία λήψης της διαγνωστικής απόφασης.

Οι Steinberg και συν.[7,8] καθώς και οι Safi και συν.[6] απέδειξαν ότι υψηλές τιμές του CA 19-9 (1000U/ml και άνω) ήταν διαγνωστικές για καρκίνο του παγκρέατος. Οι τέσσερις σημαντικοί παράγοντες που περιορίζουν τη χρήση του CA 19-9 στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος (τιμή αναφοράς, θετικός φαινότυπος κατά Lewis, ίκτερος και συνδυασμένη χρήση της ιντερφερόνης) δεν διαφέρουν πολύ από αυτούς που ισχύουν και σε άλλα διαγνωστικά μέσα που εφαρμόζονται σε υποψία καρκίνου. Ο ίκτερος προκαλεί μια κυμαινόμενη πλασματική αύξηση των επιπέδων του CA 19-9 στον ορό του αίματος[9-12], όπως συμβαίνει και με άλλα συνοδά των όγκων αντιγόνα που είναι γλυκοπρωτεΐνες. Αυτή η πλασματική αύξηση πιθανόν να οφείλεται στην αδυναμία διάσπασης, απέκκρισης και μεταβολισμού του CA 19-9, λόγω ηπατικής ανεπάρκειας. Αν και ο Pasquali και συν.[13] δεν διαπίστωσαν παρόμοια επίδραση του ικτέρου, είναι γενικά αποδεκτό ότι σε ασθενείς με ίκτερο θα πρέπει η χρήση και η ερμηνεία του αποτελέσματος του CA 19-9 να γίνεται με μεγάλη προσοχή και ιδιαίτερα όταν η ανευρεθείσα τιμή είναι από 40 εως 120U/ml. Αυτοί οι ικτερικοί ασθενείς δεν αποτελούν τόσο συχνά διαγνωστικό δίλημμα για το οποίο να ενδείκνυται ο προσδιορισμός του CA 19-9.

Το CA 19-9 δεν απαντά βέβαια σε ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος και φαινότυπο Lewis (-a -b), όταν υπάρχει διαταραχή στη βιοσυνθετική μεταβολική οδό του φαινοτύπου με αδυναμία σύνθεσης των απαραίτητων προ-μορίων για την έκφραση του αντιγόνου. Ευτυχώς αυτές οι παραλλαγές του φαινοτύπου απαντούν με συχνότητα μόνο 5% στο γενικό πληθυσμό. Εξ άλλου, μερικοί ασθενείς που είναι Lewis θετικοί με πολύ μεγάλους όγκους παγκρέατος και απομακρυσμένες μεταστάσεις, μπορεί να είναι αρνητικοί για το CA 19-9. Στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι εξακριβωμένο εάν σχηματίζονται αντισώματα που δεσμεύουν το CA 19-9 αντιγόνο, το οποίο στη συνέχεια δεν μπορεί να ανιχνευθεί στο αίμα, ή εάν το CA 19-9 αυτό καθαυτό δεν σχηματίζεται ή δεν εκκρίνεται στην κυκλοφορία σε ποσότητες επαρκείς, ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση του αντιγόνου στο αίμα, ενώ στους περισσότερους όγκους το CA 19-9 αντιγόνο ανιχνεύεται στο κύτταρο.

Η ιντερφερόνη προκαλεί σημαντική αύξηση του CA 19-91[4] και άλλων συνοδών των όγκων αντιγόνων[9]. Έτσι, η χρήση της ιντερφερόνης μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα σε πειραματικά μετεγχειρητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα, ενώ οι ασθενείς κατά την αρχική διάγνωση δεν είναι πιθανόν να έχουν λάβει ιντερφερόνη. Το CA 19-9 δεν είναι συχνά θετικό σε ασθενείς στα πρώιμα στάδια του καρκίνου με μικρούς χειρουργήσιμους όγκους. Στην ομάδα αυτή είναι δύσκολη η ανίχνευση του καρκίνου, αν και τα τελευταία χρόνια σύμφωνα με έγκυρες αναφορές το ποσοστό των ασθενών με νόσο στα αρχικά στάδια και θετικό CA 19-9 όλο και αυξάνεται, χάρη στη συχνότερη εφαρμογή του προσδιορισμού του CA 19-9 ως διαγνωστικού συμπληρώματος. Η ιντερφερόνη μπορεί να χρησιμεύσει ώστε να αυξήσει τα επίπεδα του CA 19-9 σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει ισχυρή υποψία καρκίνου παγκρέατος, άλλα υπάρχουν αμφίρροπα αποτελέσματα από τον απεικονιστικό έλεγχο. Στη διάγνωση καρκίνου του παγκρέατος σε ασθενείς χωρίς ίκτερο, η θετική διαγνωστική αξία του συνδυασμού αξονικής τομογραφίας και CA 19-9 κυμαίνεται από 99% έως 100%, όταν χρησιμοποιούνται τιμές αναφοράς του CA 19-9 από 100-120U/ml[12,15-20]. Συγκρίσιμα αποτελέσματα με χαμηλότερες τιμές του CA 19-9 (37U/ml) αναφέρονται σε δύο μελέτες των Carlucci και συν.[21] και Del Maschio και συν.[22] (και οι δύο ομάδες χρησιμοποίησαν διαδερμική βιοψία με λεπτή βελόνη υπό καθοδήγηση με αξονική τομογραφία) καθώς και στη μελέτη των Niederau και Grendell[23]. Άλλες μελέτες απέδειξαν ότι τα αποτελέσματα της υπερηχοτομογραφίας, όταν συνδυάζονταν με τις διακυμάνσεις των επιπέδων του CA 19-9, ήταν συγκρίσιμα με αυτά της αξονικής τομογραφίας, αν και η υπερηχοτομογραφία από μόνη της έχει κάπως μικρότερη ευαισθησία. Η προσθήκη άλλου δείκτη ή συνδυασμού δεικτών, όπως του CEA ή και του CA 50, δεν επέφερε βελτίωση στην ευαισθησία. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι μία και μοναδική απεικονιστική εξέταση, είτε αυτή είναι υπερηχοτομογραφία, είτε αξονική τομογραφία, όταν συνδυάζεται με τον προσδιορισμό του CA 19-9, αποτελεί μια ανώτερη, αποτελεσματική και οικονομική προσέγγιση στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος, με εξοικονόμηση χρόνου, χρήματος και ταλαιπωρίας για τον ασθενή, ενώ αποφεύγεται και η άσκοπη απασχόληση του ιατρικού προσωπικού.

Προγνωστική αξία του CA 19-9

Οι Steinberg[8], Haglund[17] και Safi[24] απέδειξαν την προγνωστική αξία του CA 19-9 και την χρησιμότητά του στην επιλογή ασθενών για χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Οι Satake και συν.[25] και οι Tian και συν.[26] αναφέρουν μία θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του CA 19-9 στον ορό και του σταδίου του όγκου .Οι Tian και συν.[26] παρατήρησαν ότι οι επανεμφανιζόμενες αυξήσεις του CA 19-9 προηγούνταν κατά δύο έως εννέα μήνες της υποτροπής της νόσου. Οι Yassue και συν.[27], μελετώντας 90 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος, απέδειξαν ότι όσοι ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα του CA 19-9 ή του CEA (>5ng/ml) είχαν κακή πρόγνωση, όσον αφορά στην επιβίωση, ενώ παρόμοια κακή πρόγνωση είχαν και οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και εμφάνισαν αύξηση των τιμών του CA 19-9 μέσα στον πρώτο μήνα μετά την εγχείρηση.

Οι Plebani και συν.[11] χρησιμοποιώντας την τιμή των 80U/ml διαπίστωσαν πολύ σημαντική μείωση του χρόνου επιβίωσης, χωρίς να βρεθεί συσχέτιση μεταξύ επιπέδων του CA 19-9 στον ορό και μεγέθους ή επέκτασης του όγκου, αν και οι Vanden Bosen και συν.[28] αναφέρουν ότι, από μια ομάδα 122 ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, αυτοί που είχαν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά την αρχική εξέταση είχαν και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα CA 19-9 σε σχέση με αυτούς χωρίς μεταστάσεις. Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αύξησης του CA 19-9 και ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Σε πρόσφατες μελέτες[29,30] οι ασθενείς με εξαιρέσιμους όγκους είχαν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση όταν τα προεγχειρητικά επίπεδα του CA19-9 ήταν κατώτερα του 100U/ml. Σε άτομα με προχωρημένη νόσο, η πρόγνωση ήταν καλύτερη όταν τα επίπεδα του CA 19-9 ήταν μικρότερα του 3500U/ml. Οι Lundin και συν.[30] και Kolb και συν.[29] αναφέρουν παρόμοια συμπεράσματα σε μελέτες 347 ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος, από τους οποίους οι 126 που κρίθηκαν ότι είχαν χειρουργικώς εξαιρέσιμους όγκους είχαν προεγχειρητικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα του CA 19-9, συγκριτικά με τους υπόλοιπους 221 με μη εξαιρέσιμους όγκους, που είχαν αυξημένα επίπεδα μεγαλύτερα του 90U/ml. Μετά την αφαίρεση του όγκου, τα επίπεδα του CA 19-9 μειώθηκαν ταχέως, μέχρι και σε φυσιολογικές τιμές, σε 29% των ασθενών με στάδιο 1, σε 13% αυτών με στάδιο 2, και σε 10% αυτών με στάδιο 3 της νόσου. Ο αντίστοιχος χρόνος επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς ήταν μεγαλύτερος συγκριτικά με τους ασθενείς που παρουσίασαν μείωση των επιπέδων του CA 19-9, άλλα χωρίς να φθάνουν στα φυσιολογικά επίπεδα (33 μήνες έναντι 11,3 μηνών για ασθενείς με στάδιο 1, 41 μήνες έναντι 8,6 μηνών για ασθενείς με στάδιο 2, και 28 μήνες έναντι 10,8 μηνών για ασθενείς με στάδιο 3). Από τους ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου, οι 88% είχαν αυξημένα επίπεδα του CA 19-9.

Παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο παγκρέατος με βάση το CA 19-9

Υπάρχουν σημαντικές παρατηρήσεις σχετικά με τη χρήση του CA 19-9 στην παρακολούθηση της πορείας του καρκίνου του παγκρέατος μετά από θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι Willet και συν.[31] μελέτησαν τη διακύμανση των επιπέδων του CA 19-9 σε 42 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Η επανασταδιοποίηση της νόσου με αξονική τομογραφία απέδειξε ότι οι ασθενείς με αυξημένες τιμές του CA 19-9 μετά τη χημειο-ακτινοθεραπεία είχαν τοπική υποτροπή ή απομακρυσμένες μεταστάσεις και μόνο οι ασθενείς με προοδευτική πτώση των τιμών του CA 19-9 είχαν ύφεση της νόσου. Οι Ishii και συν.[32] παρακολούθησαν τα επίπεδα του CA 19-9 σε 66 ασθενείς που είχαν προχωρημένη νόσο και έλαβαν χημειοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας είχαν επίπεδα CA 19-9 >100U/ml. Οι ερευνητές όρισαν για τους ασθενείς ως κριτήριο ανταπόκρισης τη μείωση του επιπέδου του CA 19-9 κατά 50% ή περισσότερο σε σχέση με τα πρό της θεραπείας επίπεδα, μέσα σε 2 μήνες από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Οι 9 (13%) από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν είχαν χρόνο μέσης επιβίωσης 141 ημέρες, ενώ αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στο κριτήριο είχαν χρόνο μέσης επιβίωσης 88 ημέρες. Οι παραπάνω μελέτες[31,32] στηρίζουν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του CA19-9 στην παρακολούθηση και αξιολόγηση του κινδύνου, αλλά ακόμα και στην επιλογή ασθενών για χημειοθεραπεία, αν και το δείγμα των ασθενών που μελετήθηκαν ήταν μετρίου μεγέθους.

Βιβλιογραφία

1. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Somatic Cell Genetics 1979;5:957-972.
2. Itkowitz S, Kim Y. New carbohydrate tumor markers. Gastroenterology 1986;90:491-494.
3. Magnani J, Nilsson B, Brockhaus M, et al. A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto–N–fucopenteose II. J Biol Chem 1982;257:14365-14369.
4. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, et al. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. Science 1981;212:53-55.
5. Ritts R, Del Villano B, Go V, et al. Initial clinical evaluation for an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. Int J Cancer 1984;33:339.
6. Safi F, Beger H, Bittner R, et al. CA 19-9 and pancreatic adenocarcinoma. Cancer 1986;57:779.
7. Steinberg W, Gelfand R, Anderson K, et al. Comparison of the sensitivity and specificity. Gastroenterology 1986;90: 343-349.
8. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. Am J Gastroenterol 1990;85: 350-355.
9. Greiner J, Guadagni F, Goldstein D, et al. Evidence for the elevation of serum carci-noembryonic antigen (CEA) and tumor-associated glycoprotein-72 (TAG-72) in patients administered interferon. Cancer Res 1991;51:4155-4163.
10. Ng W, Tong K, Tarn T, et al. Clinical values of CA 19-9, CA 125 and CEA in malignant obstructive jaundice. Chung-Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipel) 1995;55:438-446.
11. Plebani M, Basso D, Panozzo M, et al. Tumor markers in the diagnosis, monitoring and therapy of pancreatic cancer. State of the art. Int J Biol Markers 1995;10:189-199.
12. Ritts R, Nagorney D, Jacobsen D, et al. Comparison of preoperative serum CA 19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. Pancreas 1994;9:707-716.
13. Pasquali C, Sperti C, D'Andrea A, et al. Clinical value of serum TAG-72 as a tumor marker for pancreatic carcinoma: Comparison with CA 19-9. Int J Pancreatol 1994;115:171-177.
14. O'Connell M, Ritts R, Moertel C, et al. Recombinant gamma-interferon lacks activity against metastatic colorectal cancer but increases serum levels of CA 19-9. Cancer 1989;63:1998-2004.
15. Fabris C, Basso D, Piccoli A, et al. Role of local and systemic factors in increasing serum glycoprotein markers of pancreatic cancer. J Med 1991;22:145-156.
16. Foutch P. A diagnostic approach to pancreatic cancer. Dig Dis 1994;12:129-38.
17. Haglund C, Kuusela P, Roberts P. Tumor markers in pancreatic cancer. Ann Chir Gynaecol 1989;78:41-53.
18. Koelbl H, Schieder K, Neunteufel W, et al. A comparative study of mucin-like carcinoma-associated antigen (MCA), CA 125, CA 19-9, and CEA in patients with ovarian cancer. Neoplasma 1989;36:473-478.
19. Malesci A, Montorsi M, Mariani A, et al. Clinical utility of the serum CA 19-9 test for diagnosing pancreatic carcinoma in symptomatic patients: A prospective study. Pancreas 1992;7:497-502.
20. Pasquali C, Sperti C, D' Andrea A, et al. CA 50 compared with CA 19-9 as a serum tumour marker for pancreatic carcinoma. Ital J Gastroenterol 1994;26:169-173.
21. Carlucci M, Zerbi A, Parolini D, et al. CT-guided pancreatic percutaneous fine-needle biopsy in differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. HPB Surg 1989;1:309-314.
22. DelMaschio A, Vanzulli A, Stroni S, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: Diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT and CT-guided fine-needle biopsy. Radiology 1991;178:95-99.
23. Niederau C, Grendell H. Diagnosis of pancreatic carcinoma: Imaging techniques and tumor markers. Pancreas 1992;7:66-86.
24. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, et al. CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. Int J Pancreatol 1996;20:155-161.
25. Satake K, Chung Y-S, Umeyama K, et al. The possibility of diagnosing small pancreatic cancer (less than 4.0cm) by measuring various serum tumor markers. Cancer 1991;68:149-152.
26. Tian F, Apert H, Myles J, et al. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg 1992;215:350-355.
27. Yasue M, Sakamoto J, Teramukai S, et al. Prognostic values of preoperative and post-operative CEA and CA 19-9 levels in pancreatic cancer. Pancreas 1994;9:735-740.
28. van den Bosch R, van Eijck C, Mulder P, et al. Serum CA 19-9 determination in the management of pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1996;43:710-713.
29. Kolb G, Safi P, Berger H. The diagnostic value of CA 19-9 in patients with pancreatic cancer and. non specific GI-symptoms. In: Programs and Abstracts of the Annual Meeting of the American Society for Oncology, 1996, p.A34.
30. Lundin J, Roberts P, Kuusela P, et al. Prognostic significance of serum CA 242 in pancreatic cancer: A comparison with CA 19-9. Anticancer Res 1995;15(58):2181-2186.
31. Willett C, Daly W, Warshaw A. CA 19-9 is an index of response to neoajunctive chemoradiation therapy in pancreatic cancer. Am J Surg 1996;172:350-352.
32. Ishli H, Obda S, Sato T, et al. CA 19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology 1997;44:279-283.

IG