IMPORTANȚA DIAGNOSTICĂ, PROGNOSTICĂ ŞI TERAPEUTICĂ A MARKERILOR TUMORALI ÎN CANCERELE COLORECTALE

MARIA RADU[1], MANUELA MIHALACHE[2], C. MIHALACHE[3]

[1]Doctorand, Universitatea „Lucian Blaga"din Sibiu, [2,3] Universitatea „Lucian Blaga"din Sibiu

Cuvinte cheie: *cancer de colon, markeri tumorali*

Keywords: *colorectal carcinoma, tumor markers*

Rezumat: *Cancerul colorectal reprezintă o localizare neoplazică frecventă atât la bărbaţi cât şi la femei, pe plan mondial. Cei mai uzuali biomarkeri din cancerele colorectale cu rol prognostic şi predictiv pentru diagnostic şi tratament sunt CEA şi CA19-9.*

Abstract: *Colorectal carcinoma represents a frequent neoplasic localization both in men, and in women world-wide level. The most usual biomarkers for colorectal carcinoma with prognostic and predictive importance for diagnosis and treatment are the CEA and CA19-9.*

INTRODUCERE

Markerii tumorali în cancerul colorectal (CCR) reprezintă o utilitate practică în evaluarea extinderii bolii în momentul diagnosticului precum şi în decelarea precoce a recidivelor şi metastazelor. Determinările seriate ale mai multor biomarkeri simultan concordă cel mai bine cu evoluția clinică a bolii, având valoare de test prognostic. (1,4) Principalii markeri imunologici cunoscuţi în cancerul de colon (CCR) sunt: Antigenul carcinoembrionar (ACE), CA19-9. ACE ca indice prognostic preoperator, ajută la stadializare. Are rol în monitorizarea de rutină în cursul tratamentului bolii metastatice: ACE va fi determinat la începutul tratamentului, două valori crescute peste valoarea inițiala în dinamica tratamentului efectuate, sunt suficiente pentru a considera boala în evoluție chiar în absența colaborării cu datele imagistice. (10,13) În cazul bolii metastatice 85% vor avea valori crescute ale ACE este considerat markerul de elecție pentru monitorizarea tratamentului. (5) Pe de alta parte creşterea valorii ACE în timpul terapiei anunță boala evolutivă. Acelaşi rol îl are şi CA19-9: este un antigen ce măsoară mucina secretată de tumori, este produs în adenocarcinoamele de pancreas, stomac, colon.

Indexul de proliferare ADN si Ploidia (Indexul) ADN: sunt determinate prin citometrie de flux, prin analizarea țesutului tumoral proaspăt sau fixat în parafină. (6) P53 este o genă supresoare tumorală care împiedică diviziunea celulelor cu ADN alterat. (8) În cancerul de colon gena p53 este mutantă sau chiar absentă.(12) Nu este recomandat folosirea ca test de rutină. Oncogena ras mutate sau hiperexprimată, duce la activarea p21 a cărei expresie anormală este asociată cu o varietate de boli neoplazice inclusiv cancerul colorectal. (4,7) LASA (lipid associated sialic acid): este un marker complex care măsoară cantitatea de acid sialic din ser. Este întâlnit şi în cancerul colorectal în valoare crescută.

SCOPUL LUCRĂRII

Investigarea existenței unor posibile corelații între valoarea markerilor imunologici şi stadiul bolii, tratament specific, interval liber până la recidiva locală şi apariția metastazelor.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu prospectiv de tip transversal, pe 156 pacienţi aflaţi în evidența Clinicii de Oncologie a Spitalului Clinic Județean Sibiu, în perioada 1.01.2006 – 31.12.2009.

Am studiat investigarea existenței unor posibile corelații între valoarea markerilor imunologici şi stadiul bolii, tratament specific, interval liber până la recidiva locală şi apariția metastazelor.

Criterii de includere în studiu:

- stadializare TNM; confirmare histopatologică
- pacienţi cu tratament specific oncologic; valoarea markerilor imunologici la debutul tratamentului şi pe parcursul tratamentului; documentarea obiectivă a momentului reşutei (metastază sau recidivă locoregională).

Marker tumorali urmăriţi CEA (Antigenul carcinoembrionar); CA19-9.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În studiul de față s-a analizat un lot de 156 pacienţi cu media de vârstă de 58 ani. 103 (66%) pacienţi au fost operaţi radical, 45 (28,8%) pacienţi au fost operaţi subtotal şi 8(5,1%) pacienţi nu au suferit intervenție chirurgicală. Un număr de 61 (39,1 %) au înregistrat evoluție a bolii (metastaze osoase, pulmonare, hepatice sau recidivă loco-regională) şi restul de 95(60,89%) pacienţi nu au prezentat evoluție a bolii.

1.CEA :

Din totalul de 156 pacienţi studiaţi la 92 (59%)pacienţi s-au determinat CEA la diagnostic şi a fost peste valoarea normală, la 29 (18,58%)pacienţi a fost in limite normale iar la 35(22,4%) pacienţi nu s-a identificat.

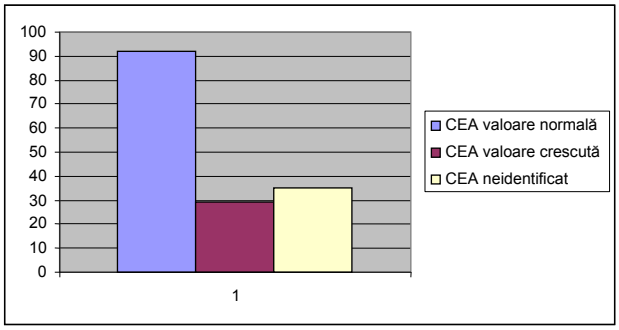
Dintre cei 156 pacienţi studiati au prezentat la diagnostic antecedente heredo-colaterale de tipul neoplaziilor şi / sau patologie gastro-intestinală (ulcer gastric, hemoroizi, polipoza intestinală, rectocolita ulcero-hemoragică): un număr de 47 (30,12%) pacienţi; 34 (21,79%) pacienţi au prezentat antecedente personale patologice gastro-intestinale (polipi intestinali, colon iritabil, diaree sau constipație, hemoroizi etc) şi 66 (42,30%) pacienţi au antecedente personale patologice cardiace sau metabolice (obezitate, diabet zaharat, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială).

Din analiza studiului reiese că existența antecedentelor heredocolaterale, existența antecedentelor personale patologice

[1]Autor Corespondent: Maria Radu, Str Teilor nr 9b, Sibiu, România, e-mail: rmaria8@yahoo.com, tel +40-0726 159535
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2010; 2(1):69-71

gastro-intestinale şi existenţa antecedentelor personale patologice de ordin general se corelează cu valoarea crescută a CEA la un număr mai mare de pacienţi: 35 (26,71%) pacienţi cu AHC prezente, 28 (21,37%) pacienţi cu APP prezente şi 42 (32,06%) pacienţi cu APP generale prezente. Aceste date nu au semnificaţie statistică.

Figura nr. 1. Valoarea CEA la diagnostic



Tabelul nr. 1. Corelaţia CEA la diagnostic cu stadiile de boală

CEA	Limite normale	Peste limita normală	Neidentificat	Total
Stadiul II	17	10(6,4%)	22	49
Stadiul III	10	50(32,1%)	11	71
Stadiul IV	2	32(20,5%)	2	36
Total	29	92	35	156

P=0,000*likelihood ratio(precizie 99%)

Deşi CEA nu este recomandat ca test de screening pentru cancerul colorectal, deoarece studiile internaţionale efectuate au înregistrat şi rezultate fals-pozitive, totuşi în studiul de faţă putem spune că valoarea CEA identificată la diagnostic are importanţă pentru susţinerea diagnosticului mai ales în stadiile avansate de boală, indicator semnificativ statistic.

În urma studiului s-a obţinut că un număr de 92 (59%) pacienţi au avut valoarea CEA la momentul diagnosticului peste valoarea normală, şi au avut evoluţie a bolii 55 (41,96%) pacienţi (recidivă locoregională, metastaze) restul de 37 (28,24%) pacienţi au fost fără evoluţie. 29 (18,6%) pacienţi au avut CEA de valoare normală la diagnostic dintre acestea la 6 (4,5%) pacienţi au înregistrat evoluţie (recidive locoregionale, metastaze) şi 23 (17,55%) pacienţi au fost fără evoluţie a bolii.

În dinamică a fost identificat CEA la un număr de 128 pacienţi. Un număr de 70 (44,9%) pacienţi au avut în dinamică CEA de valoare normală dintre aceştia au înregistrat evoluţie un numar de 5 (3,9%) pacienţi (recidive şi metastaze), restul de 65 (50,7%) pacienţi au fost fară evoluţie. 58 (37,2%) pacienţi au avut CEA în dinamică peste valoarea normală, dintre aceştia 55 (42,96%) pacienţi au înregistrat evoluţie a bolii (recidive, metastaze), restul de 3 (2,3%) pacienţi au fost fără evoluţie.

Corelând valoarea markerului la diagnostic cu cea urmărită în evoluţia bolii, s-a constatat că o valoare crescută a CEA la diagnostic se asociază cu o valoare crescută si în dinamica evoluţiei, se asociază cu evoluţia bolii fie ea prin recidivă sau prin metastază la distantă, se poate trage concluzia că variabilele se asociază semnificativ (cu o precizie de 99%).

Majoritatea pacienţilor studiaţi au urmat: tratament chirurgical şi terapie adjuvantă citostatică +/- radioterapie. S-a constatat că dintre 103 pacienţi care au efectuat terapie chirurgicală radicală un număr mai mare de pacienţi au înregistrat la terminarea terapiei valori normale ale markerului tumoral, faţă de cei 45 pacienţi care au beneficiat de terapie chirurgicală suboptimală astfel: 26% pacienţi faţă de 3 % pacienţi.

Figura nr. 2. Corelaţia CEA la diagnostic cu evoluţia bolii (metastaze sau recidive)

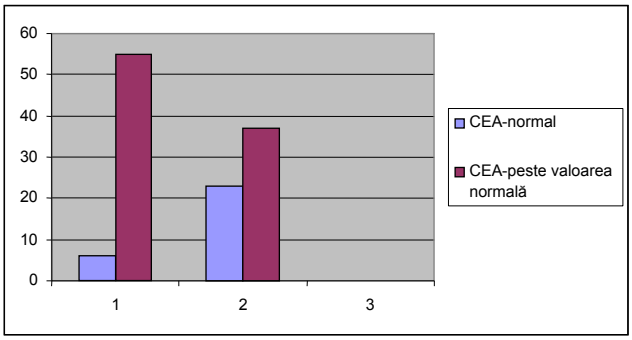
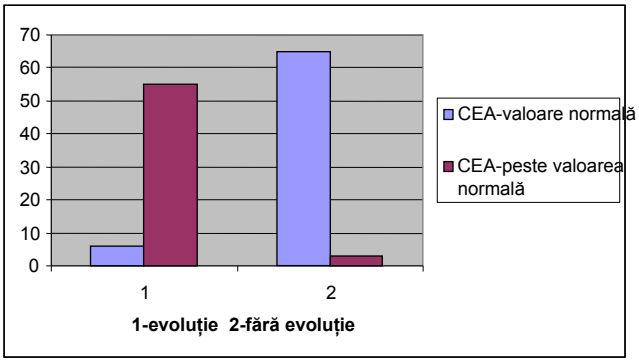


Figura nr. 3. Corelaţia CEA în dinamică cu evoluţia bolii (metastaze sau recidive)



Deci, putem spune că valoarea CEA urmărită în dinamică poate fi un indicator semnificativ statistic al eficienţei terapiei chirurgicale radicale (cu o precizie de 99%).

Dintre cei 138 pacienţi care au efectuat chimioterapie adjuvantă: 28 (20,3%) pacienţi au avut la diagnostic CEA de valoare normală, 81 (58,7%) au avut CEA de valoare crescută şi la 29 (21%) nu s-a identificat CEA la diagnostic. Dintre cei 18 pacienţi care nu au efectuat terapie adjuvantă citostatică, 1 (5,6%) pacient a avut la diagnostic CEA de valoare normală, 11 (61,1%) pacienţi au avut CEA de valoare crescută şi la 6 (33,3%) pacienţi nu s-a identificat CEA. Valoarea CEA urmărită în dinamică corelată cu terapia adjuvantă citostatică nu se dovedeşte a fi un indicator semnificativ statistic al eficienţei terapiei (p>0,05).

Din cei 156 pacienţi studiaţi:34 (21,8%) pacienţi au avut CA19-9 la diagnostic peste valoarea normală, 79 (50,6 %)pacienţi a fost în limite normale, iar la restul de 43 (27,6%) pacienţi nu s-a identificat.

Tabelul nr. 2. CA19-9 la diagnostic corelat cu stadiul bolii

CA19-9	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV	Total
Limite normale	0	23 (14,7%	41 (26,3%)	15 (9,6%)	79 (50,6%)
Peste limita normală	0	5 (3,2%)	15 (9,6%)	14 (9%)	34 (21,8%)
neidentificat	0	21 (13,5%)	15 (9,6%)	7 (4,5%)	43 (27,6%)

P=0,005*likelihood ratio 156 (100%)

Putem spune că valoarea CA19-9 identificată la diagnostic nu are importanţă pentru punerea diagnosticului indiferent de stadiul bolii, rezultat semnificativ statistic (cu o precizie de 95%).

Dintre cei cu CA19-9 limite normale majoritatea 45 (39,82%) pacienţi au fost fără evoluţie a bolii; pe când la pacienţii cu valoarea CA19-9 peste valoarea normală majoritatea de 32 (28,81%) pacienţi au înregistrat evoluţie a bolii.

Figura nr. 4. CA19-9 la diagnostic corelat cu evoluția bolii

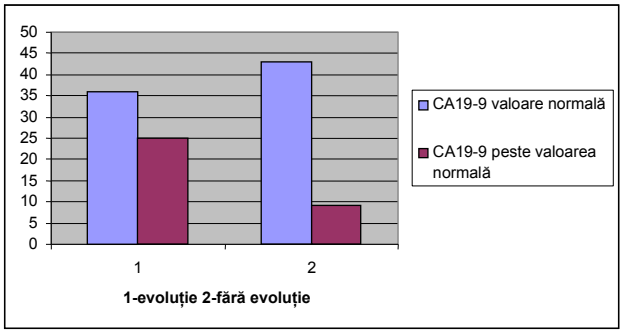
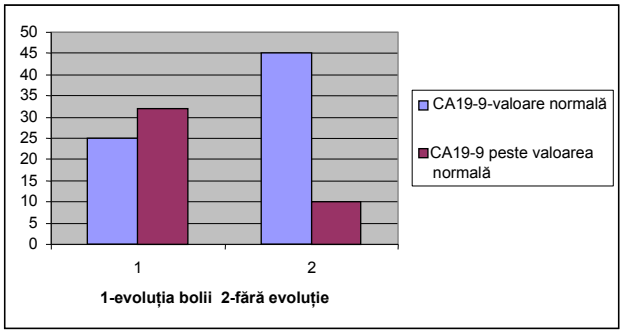


Figura nr. 5. CA19-9 înregistrat în dinamică corelat cu evoluția bolii



CA19-9 identificat atât la momentul diagnosticului cât şi în timpul tratamentului poate fi corelat cu evoluția bolii fie ea prin recidivă, fie prin metastază la distanță, variabilele se asociază semnificativ (cu o precizie de 99%).

Tabelul nr. 3. Valorile CEA şi / sau CA19-9 urmărite în evoluție corelate cu evoluția bolii

Valori markeri în evoluție CEA / CA19-9	Evoluție a bolii	Fără evoluție	Total
Valoare normală	6	65	71
Peste valoarea normală	55	3	58
Total	61	68	129

P<0,05

Deci, putem concluziona că valorile CEA si CA19-9 se dovedesc a fi indicatori ai prognosticului negativ al bolii, putând evidenția cu câteva luni înainte momentul evoluției bolii.

CONCLUZII

Valorile crescute ale **CEA şi CA19-9** corespund unor stadii avansate ale neoplaziilor colorectale. **CEA** este util, în special pentru monitorizarea tratamentului (valori scăzute ale markerului semnifică un tratament eficace, persistența unor valori mari sau creşterea valorilor markerilor în timpul terapiei sau postterapeutic semnalizează un tratament cu eficiență redusă sau lipsă de răspuns la tratament, ceea ce impune schimbarea tratamentului. **CEA şi CA19-9** pot fi folosite ca markeri de prognostic pentru neoplazia colorectală. **Valorile crescute ale CEA şi CA19-9** la diagnostic contribuie la stabilirea diagnosticului bolii în cancerul colorectal.

BIBLIOGRAFIE

1. Badulescu F - Oncologie generala - Elemente de curs. Reprografia Univ. Craiova, 1997: 110-192
2. Huang CW, Bai I - Clinical value of carbohydrate antigen 50 and carbohydrate antigen 242 in the diagnosis of colorectal carcinoma. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002 Dec; 22(12): 1116-8
3. Lai IR, Lee WJ si colab. - Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. Hepatogastroenterol, 2002 Joule-Aug; 49(46): 1157-60
4. Mandorwski S, Laurenco LG, Forones NM - CA72-4 and CEA in serum and peritoneal washing in gastric cancer. Arch Gastroenterol, 2002 Jan-Mar; 39(1): 17-21
5. Ochi Y, Okabe H et al. - Tumor marker - present and future. Rinsho Byori, 1997 Sep; 45(9): 875-83
6. Ubukata H, Katano M et al. - Evaluation of CA72-4 as a tumor marker in patients with gastric cancer". Gan To Kagaku Ryoho, 2003 Oct; 30(11): 1821-4
7. Banfi G, Bravi S, Ardemagni A, Zerbi A - CA19-9, CA242 and CEA in the diagnosis and follow-up of pancreatic cancer. Int J Biol Markers, 1996 Apr-Jun; 11(2): 77-81
8. Huang CW, Bai I - Clinical value of carbohydrate antigen 50 and carbohydrate antigen 242 in the diagnosis of colorectal carcinoma. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002 Dec; 22(12): 1116-8
9. Lai IR, Lee WJ si colab. - Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. Hepatogastroenterol, 2002 Joule-Aug; 49(46): 1157-60
10. Mandorwski S, Laurenco LG, Forones NM - CA72-4 and CEA in serum and peritoneal washing in gastric cancer. Arch Gastroenterol, 2002 Jan-Mar; 39(1): 17-21
11. Ochi Y, Okabe H et al. - Tumor marker - present and future. Rinsho Byori, 1997 Sep; 45(9): 875-83
12. Ubukata H, Katano M et al. - Evaluation of CA72-4 as a tumor marker in patients with gastric cancer". Gan To Kagaku Ryoho, 2003 Oct; 30(11): 1821-4
13. Ritts RE, pitt HA;CA19-9 in pancreatic cancer, Surg Oncol Clin N Am 1998;7(1):93-101 Review.