

616.349-006.6-037

## K OTÁZCE PROGNOSTICKÉHO VÝZNAMU NÁDOROVÝCH MARKERŮ U KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MUDr. Jan BUREŠ, RNDr. Miloš TICHÝ, CSc., MUDr. Pavel JANDÍK, prof. MUDr. Bohumil FIXA, DrSc.

II. interní klinika FN KÚNZ, Hradec Králové  
(přednosta: prof. MUDr. Vladimír Pidrman, DrSc.)  
I. chirurgická klinika FN KÚNZ, Hradec Králové  
(přednosta: doc. MUDr. Teodóz Suchý, CSc.)

*Věnováno k 60. narozeninám plk. prof. MUDr. Vladimíra Pidrmána, DrSc.*

### Úvod

V literatuře je uváděna řada faktorů ovlivňujících prognózu kolorektálního karcinomu *quoad vitam*. Nejčastěji jsou uváděny věk, pohlaví, předoperační sérové koncentrace karcinoembryonálního antigenu (dále CEA), velikost a lokalizace tumoru, hloubka invaze a stupeň nekrózy, postižení uzlin, případně vzdálené metastázy, invaze lymfatických cest a buněčná morfolgie (buněčný obsah DNA, ploidie a proliferativní aktivita) (2, 10, 11, 14, 24, 27). Často však místní postižení tumorem a buněčná morfolgie ovlivňují další z uváděných prognostických faktorů, zejména CEA. Proto cílem naší práce bylo posoudit význam vyšetření vybraných nádorových markerů pro odhad prognózy nemocných s kolorektální rakovinou.

### Metodika

Bylo vyšetřeno 28 za sebou jdoucích nemocných s kolorektálním karcinomem (17 mužů, 11 žen) ve věku 41–80 let (průměr 61, medián 62 let) (5, 22). Diagnóza byla ve všech případech ověřena histologicky a operačně. V 18 případech se jednalo o karcinom rekta, 7krát karcinom sigmatu, ve 3 případech o jinou lokalizaci tračnicku. V době zahájení našeho sledování bylo 9 nemocných v dlouhodobé remisi (tj. déle než 2 roky po radikální operaci bez známek recidivy onemocnění), 10 pacientů bylo vyšetřeno před operací a u 9 nemocných se jednalo o generalizaci kolorektálního karcinomu. V době zahájení sledování byly všem nemocným vyšetřeny níže uvedené nádorové markery. Pacienti byli standardně léčeni a pravidelně ambulantně kontrolováni po dobu 4 let.

U zemřelých nemocných byla zaznamenána doba přežití od vyšetření nádorových markerů na počátku sledování.

Sérové koncentrace CEA jsme určovali radioimunologicky soupravami OPIDI-RIA-CEA-Kit, Swierk (Polsko) (norma méně než 10 ng/ml), CA 19-9 soupravami fy Sorin (Itálie) (norma 0–37 U/ml), ferritin soupravami Ferritin RIA Kit, Amersham (Velká Británie) (norma 30–400 ng/l).  $\alpha_1$ -orosomukoid (norma 0,5–1,4 g/l) a prealbumin (norma více než 0,15 g/l) jsme určovali metodou jednoduché radiální imunodifúze soupravami, IDP, Sevac, Praha. Tzv. Cancer serum index byl vypočítán jako poměr hodnot  $\alpha_1$ -orosomukoidu a prealbuminu (norma < 2,5 relat. j.). Koncentrace kyseliny sialové v séru byla stanovena kolorimetrickou metodou s difenylaminem (norma do 0,65 g/l). Aktivita lysozymu byla stanovena soupravami Testomar Lysozyme Mono, fy Boehringer Marburg (SRN) (norma 3–9 mg/l vztaheno na lysozym vaječného bílku kuřat). Izoenzymy laktátdehydrogenázy byly stanoveny po elektroforetickém rozdělení na foliích acetylované celulózy (TITAN III.) „sendvič“ metodou a vyhodnoceny na denzitometru CliniScan fy Helena Laboratories (USA). Normální hodnoty naší laboratoře jsou pro LD<sub>1</sub>/LD<sub>2</sub> 0,59–1,00; pro LD<sub>1</sub>/LD<sub>5</sub> 2,5–3,1 relat. j.

Výsledky byly statisticky zpracovány na počítači Olivetti M24 SP (nepárový t-test, multifaktoriální korelační analýza).

### Výsledky

Z 28 nemocných s kolorektálním karcinomem bylo po 4 letech sledování možno vyhodnotit 27 osob. Jeden nemocný (na počátku sledování ve skupině „dlouhodobá remise“) se po 2 letech přestěhoval a o jeho stavu se nepodařilo získat další informace. Doby přežití nemocných jsou uvedeny v tab. 1. Dvačet dva nemocní zemřeli na generalizaci kolorektálního karcinomu, jeden pacient na jiné nenádorové onemocnění. Pouze 4 nemocní dosud žijí, 48 měsíců od začátku sledování jsou 3 osoby bez klinických známek onemocnění, jedna osoba s příznaky místní recidivy choroby.

Tabulka 1  
Doba přežití nemocných s kolorektálním karcinomem ve čtyřletém sledování

|        | Počet | Přežití (měs.) |      |        |      |
|--------|-------|----------------|------|--------|------|
|        |       | Průměr         | SD   | medián | IR   |
| Muži   | 17    | 20,6           | 16,9 | 16     | 6–36 |
| Ženy   | 10    | 19,6           | 16,7 | 15     | 6–36 |
| Celkem | 27    | 20,2           | 16,5 | 15     | 6–36 |

Vysvětlivky:

SD – směrodatná odchylka; IR – interkvartilové rozpětí

Doba přežití nezávisela na věku, pohlaví a kupodivu ani na klinickém stavu na počátku sledování (tab. 2). Závislost délky přežití na hodnotě vstupního vyšetření jednotlivých nádorových markerů je uvedena v grafech č. 1–9. V žádném případě není korelace vstupních hodnot nádorových markerů a doby přežití statisticky významná. Uvedené 95% meze spolehlivosti podporují validitu negativních výsledků (tab. 3).

Tabulka 2

Doba přežití nemocných s kolorektálním karcinomem při rozdělení podle klinického stavu na počátku sledování

|              | Počet | Přežití (měs.) |      |        |        |
|--------------|-------|----------------|------|--------|--------|
|              |       | Průměr         | SD   | medián | IR     |
| Remise       | 8     | 20,6           | 18,0 | 14,5   | 8,5–35 |
| Operace      | 10    | 20,7           | 17,3 | 17     | 6–36   |
| Generalizace | 9     | 19,3           | 16,2 | 18     | 9–31   |

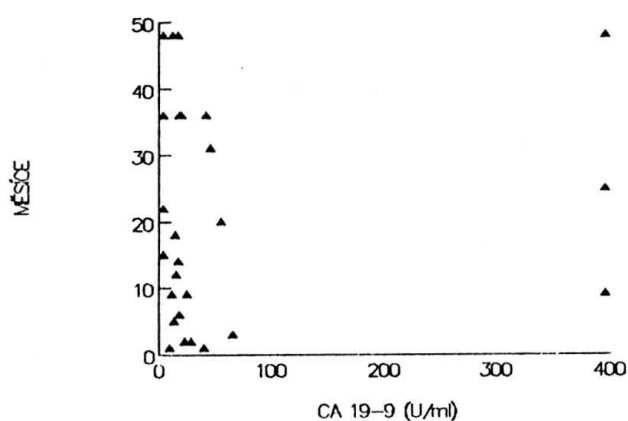
Tabulka 3

Korelace vybraných parametrů s dobou přežití u 27 osob s kolorektálním karcinomem

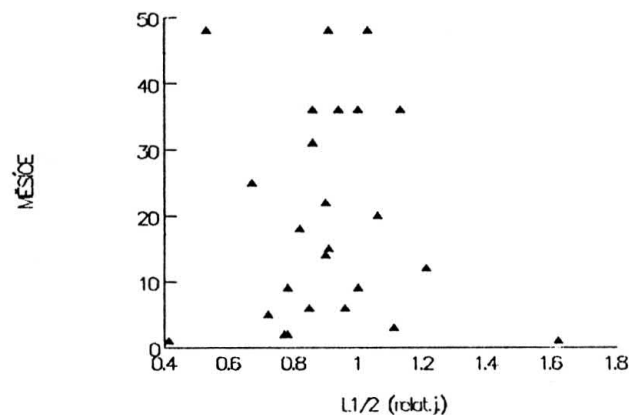
| Ukazatel | Korelační koeficient | 95% meze spolehlivosti |         | Statistická významnost |
|----------|----------------------|------------------------|---------|------------------------|
| Věk      | +0,0315              | –0,3321                | +0,4637 | NS                     |
| CEA      | –0,1091              | –0,5619                | +0,1976 | NS                     |
| CA 19-9  | +0,1294              | –0,4486                | +0,3390 | NS                     |
| ORO      | –0,1089              | –0,4333                | +0,3557 | NS                     |
| CSI      | –0,0890              | –0,4581                | +0,3284 | NS                     |
| SIA      | +0,1070              | –0,4597                | +0,3257 | NS                     |
| LYS      | +0,1351              | –0,3355                | +0,4518 | NS                     |
| L1/2     | –0,2488              | –0,5147                | +0,2608 | NS                     |
| L1/5     | –0,0175              | –0,2608                | +0,5147 | NS                     |
| FER      | –0,3092              | –0,6417                | +0,0748 | NS                     |

(p = 0,1166)

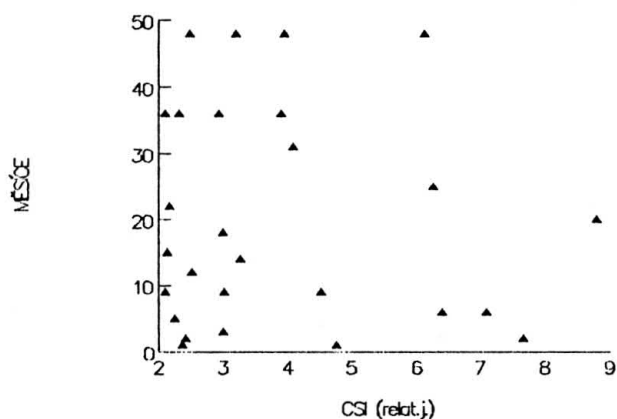
Vysvětlivky: ORO –  $\alpha_1$ -oros



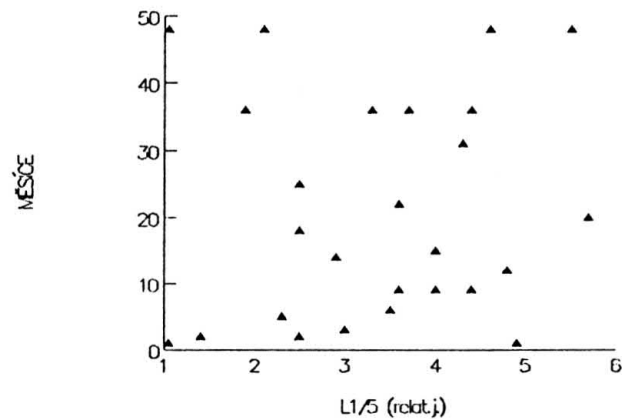
Graf 2 Hodnoty vstupního vyšetření CA 19-9 (U/ml) ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



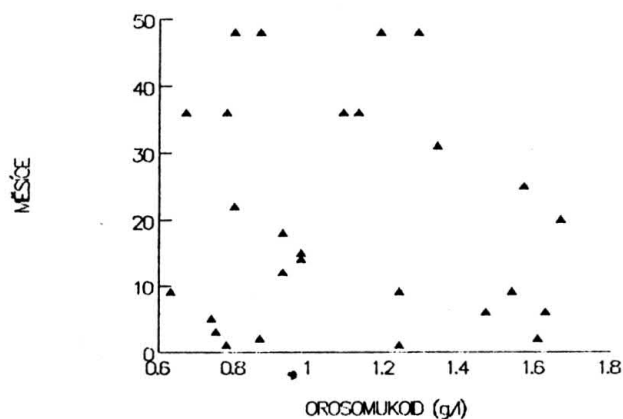
Graf 5 Hodnoty vstupního vyšetření poměru izoenzymu laktátdehydrogenázy 1 a 2 ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



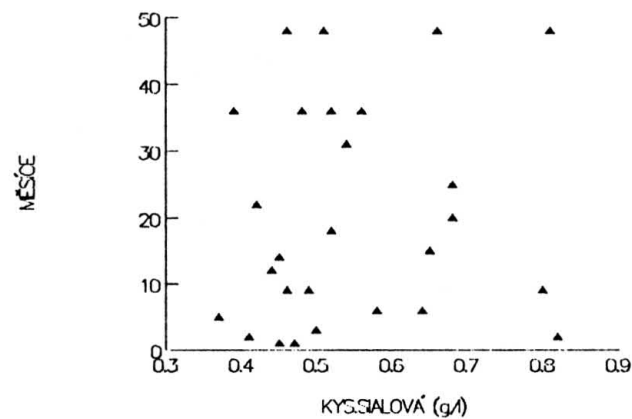
Graf 3 Hodnoty vstupního vyšetření tzv. Cancer serum index (poměr  $\alpha_1$ -orosomukoid/prealbumin) ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



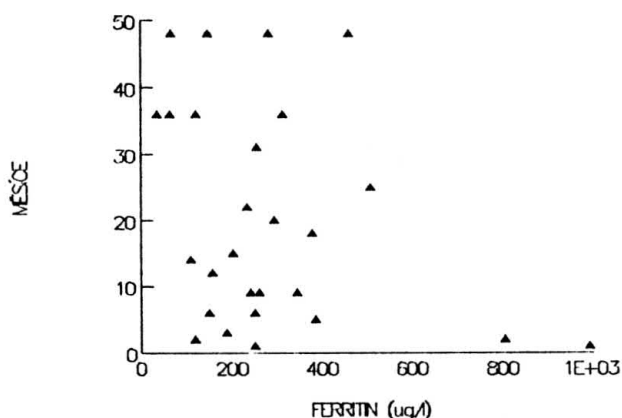
Graf 6 Hodnoty vstupního vyšetření poměru izoenzymu laktátdehydrogenázy 1 a 5 ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



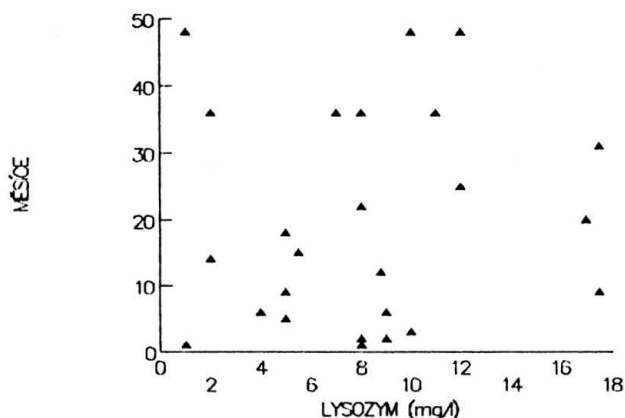
Graf 4 Hodnoty vstupního vyšetření  $\alpha_1$ -orosomukoidu (g/l) ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



Graf 7 Hodnoty vstupního vyšetření kyseliny sialové (g/l) ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



Graf 8 Hodnoty vstupního vyšetření ferritinu ( $\mu\text{g/l}$ ) ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem



Graf 9 Hodnoty vstupního vyšetření lysozymu ( $\text{mg/l}$ ) ve vztahu k době přežití (měsíce) u 27 osob s kolorektálním karcinomem

### Diskuse

Cílem naší práce bylo zjistit při čtyřletém sledování pacientů s kolorektálním karcinomem, zda stanovení nádorových markerů bez ohledu na stadium choroby přispěje ke stanovení prognózy quoad vitam. Délka přežití našich nemocných nezávisela na pohlaví a překvapivě nekorelovala ani s věkem, ani s žádným z markerů. Pouze korelace doby přežití se sérovými koncentracemi ferritinu se blížila statistické významnosti (tab. 3).

V literatuře je udávána řada prognostických faktorů pro kolorektální karcinom, které je nutno brát v úvahu i při posuzování terapeutických pokusů. Prognostické faktory mohou selhat spíše u karcinomu tračníku než při postižení rekta (14). Řada z nich však spolu souvisí, a tak některé jsou důsledkem jiných. Navíc výsledky většiny studií byly získány na základě předoperačních vyšetření. Naproti tomu cílem naší práce bylo zjistit, zda některý nádorový marker koreluje s přežitím bez ohledu na klinický stav v době vyšetření. Překvapivě nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v době přežití mezi skupinami nemocných vyšetře-

ných předoperačně, v remisi a se známkami generalizace onemocnění. Délka přežití je ovlivněna řadou faktorů, některé další nelze pravděpodobně u konkrétních nemocných jasně vymezit.

Údaje o době přežití jsou v literatuře různé. Při sledování více než 11 tisíc nemocných bylo pětileté přežití od stanovení diagnózy 35 % pro karcinom rekta a 36 % pro jiné lokalizace tlustého střeva (15). V naší sestavě dosud žijí 4 nemocní (14 %), avšak tyto výsledky s citovanými nelze porovnávat, protože část našich pacientů měla kolorektální karcinom diagnostikovan různě dlouhou dobu před zahájením našeho sledování.

Většina autorů se shoduje, že v průměru nemocní s vysokými předoperačními hodnotami CEA mají horší prognózu (8, 9, 13, 20, 23, 25, 26). Je však nutno připomenout, že v populaci existují vysokí a nízcí sekretoři CEA. Málo diferencované nebo nediferencované tumory (s horší prognózou) secernují překvapivě malá množství CEA (9, 13). Sérový CEA může být maskován nespecifickými imunokomplexy (9). Existují však i práce, které prognostický význam předoperačního stanovení CEA potvrdily pouze pro stadium C1 dle Dukese u rakoviny tračníku, ale neprokázaly žádný prognostický význam tohoto vyšetření u rakoviny rekta (21). Pooperační vysoké hodnoty CEA signalizují recidivu, nikoliv prognózu (21). V multicentrické studii v USA (18) bylo sledováno 1 774 nemocných s kolorektálním karcinomem ze 63 nemocnic. Pětileté přežití s normálními hodnotami CEA (1–7 ng/ml) bylo 61 %, se středně zvýšenými hodnotami (7–15 ng/ml) 50 % a přežití nemocných se značně zvýšenými hodnotami (> 15 ng/ml) bylo pouze 32 %. V této studii však nebyly standardizovány metody pro stanovení CEA. Výsledky CEA stanovené různými metodami soupravami různých firem spolu korelují jen velmi volně (3, 17). Navíc hodnoty CEA kolem 20 ng/ml (v této studii již jako „značně vysoké“) se mohou vyskytovat i u zdravých osob (např. u kuřáků) (4). Všechny osoby této studie byly vyšetřeny předoperačně. Nemocní s vysokými předoperačními hodnotami CEA mají často velký místní rozsah tumoru a prognóza je pak dána možností chirurgického řešení. V naší studii jsme neprokázali prognostický význam CEA. To však nemusí být v rozporu s výše uvedenými výsledky, protože naši sestavu netvořili pouze nemocní vyšetření těsně před operací. Cílem naší práce nebylo posuzovat prognostický význam předoperačního CEA nebo dalších markerů, ale odpovědět, zda nádorové markery v kterémkoliv stadiu kolorektálního karcinomu mohou přispět k odhadu prognózy quoad vitam. Naše odpověď je negativní. V naší studii se pouze negativní korelace sérové koncentrace ferritinu a délky přežití blížila statistické významnosti. Podle některých autorů je ferritin produkovan nádorovými buňkami a je považován za karcinofetální antigen (12). Podle jiných autorů je ferritin reaktantem akutní fáze, zvyšující se kromě kolorektálního karcinomu i u řady dalších nespecifických stavů (6). Arends a spol. (1) zjisti-

li, že případy kolorektálního karcinomu s prokazatelným imunoreaktivním serotoninem (ve tkáních) jsou spojeny s horší prognózou. V dostupné literatuře jsme zprávy o prognostickém významu ostatních nádorových markerů nenalezli. Ve shodě s některými autory (7, 10, 11, 19) se domníváme, že pro prognózu je rozhodující místní rozsah nádoru. Elorza Orúe a spol. (7) za rozhodující pro prognózu považují lokální patologicko-anatomický rozsah tumoru, pozitivní uzliny, event. metastázy. Silverman a spol. (19) se domnívají, že hlavním prognostickým kritériem je patologický staging (invaze cév, lymfatické postižení, metastatické léze). Na význam ostatních prognostických faktorů není jednotný názor (19). Nádorové markery jsou tedy především projevem místního charakteru a rozsahu tumoru.

Jsmo si vědomi, že námi sledovaný soubor je příliš malý, než abychom mohli provádět definitivní závěry. Na základě našich předběžných výsledků uzavíráme, že aktuální stanovení různých nádorových markerů nepřispěje k odhadu prognózy quoad vitam nemocných s kolorektálním karcinomem.

### Souhrn

U 28 nemocných s kolorektálním karcinomem byly stanoveny různé nádorové markery (karcinoembryonální antigen, CA 19-9,  $\alpha_1$ -orosomukoid, Cancer serum index [ $\alpha_1$ -orosomukoid/prealbumin], kyselina sialová, lysozym, izoenzymy laktátdehydrogenázy [L1/2, L1/5], ferritin). Pacienti byli v době vyšetření nádorových markerů v různém stadiu onemocnění (před operací, v remisi, se známkami generalizace onemocnění). Poté byla po 4 roky sledována délka přežití těchto nemocných. Délka přežití nezávisela na věku, pohlaví a nekorelovala s žádným ze stanovených nádorových markerů. Nebyly zjištěny ani signifikantní rozdíly v délce přežití v závislosti na stavu choroby.

Předběžné výsledky je možno uzavřít konstatováním, že aktuální stanovení nádorových markerů u nemocných s kolorektálním karcinomem nepřispěje ke stanovení prognózy quoad vitam.

### Literatura

- ARENDS, J. W. et al.: The occurrence and clinicopathological significance of serotonin immunoreactive cells in large bowel carcinoma. *J. Pathol.*, 149, 1986, s. 97–102.
- ARMITAGE, N. C. et al.: The influence of tumour cell DNA abnormalities on survival in colorectal cancer. *Brit. J. Surg.*, 72, 1985, s. 828–830.
- BUREŠ, J. et al.: Karcinoembryonální antigen u nespecifických střevních zánětů. *Čs. Gastroent. Výž.*, 39, 1985, s. 1–9.
- BUREŠ, J. et al.: Nádorové markery v gastroenterologii. *Lék. Zprávy LF UK (Hradec Králové)*, 34, 1989, s. 193–204.
- BUREŠ, J. et al.: Kolicinogenie a některé nádorové markery u kolorektální rakoviny. *Čs. Gastroent. Výž.*, 43, 1989, s. 145 až 152.
- CUNIETTI, E. et al.: Carcinoembryonic antigen, ferritin, anionic glycoproteins, and their sialic acid content in advanced colorectal cancer. *Cancer Detect. Prevent.*, 8, 1985, s. 227–232.
- ELORZA ORÚE, J. L. – PALOMAR DE LUIS, M. – Y TUBIA LANDABEREA, J.: Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 76, 1989, s. 654–659.
- GHOSH, B. C. – ROB, C. G.: Tumor markers, s. 1–10. In: *Tumor Markers and Tumor-associated Antigens*. Ed. B. C. Ghosh, L. Ghosh, McGraw Hill Book Company, New York 1987.
- HEPTNER, G. – DOMSCHKE, S. – DOMSCHKE, W.: The role of tumor markers in the diagnosis and management of gastrointestinal cancer. *Hepato-Gastroenterology*, 33, 1986, s. 140–144.
- CHAPUIS, P. H. et al.: A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Brit. J. Surg.*, 72, 1985, s. 698–702.
- CHUNG, C. K. – ZAINO, R. J. – STRYKER, J. A.: Colorectal carcinoma: Evaluation of histologic grade and factors influencing prognosis. *J. Surg. Oncol.*, 21, 1982, s. 143–148.
- JONES, B. – WORWOOD, M. – JACOBS, A.: Serum ferritin in patients with cancer, determination with antibodies to HeLa cell and spleen ferritin. *Clin. Chim. Acta*, 106, 1980, s. 203–214.
- KLEE, G. G. – GO, V. L. W.: Carcinoembryonic antigen and its role in clinical practice, s. 22–43. In: *Tumor Markers and Tumor-associated Antigens*. Ed. B. C. Ghosh, L. Ghosh, McGraw Hill Book Company, New York 1987.
- LINCOLN, S. T.: Adjuvant therapy of colon cancer. *Hematology/Oncology Clin. N. America*, 3, 1989, s. 115–123.
- MYERS, M. H.: Cancer patient survival rates: SEER Program results for 10 years of follow-up. *CA-A Cancer J. Clin.*, 39, 1989, s. 21–32.
- MOORE, M. et al.: Current status of tumor markers in large bowel cancer. *World J. Surg.*, 13, 1989, s. 52–59.
- OEHR, P. – BIRSACK, H. J. – KUNATH, U.: Die Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens: Ein Vergleich von drei Methoden zur Bewertung des klinischen Verlaufs. *NucCompact*, 13, 1982, s. 110–112.
- SENER, S. F. et al.: The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. *CA-A Cancer J. Clin.*, 39, 1989, s. 50–57.
- SILVERMAN, A. L. et al.: Clinical features, evaluation, and detection of colorectal cancer. *Gastroenterol. Clin. N. America*, 17, 1988, s. 713–725.
- STAAB, H. J. et al.: Prognostic value of preoperative serum CEA levels compared to clinical staging. I. Colorectal carcinoma. *Brit. J. Cancer*, 44, 1981, s. 652–662.
- STEELE, G. et al.: CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant G. I. therapy protocols. *Ann. Surg.*, 196, 1982, s. 162–169.
- TICHÝ, M. et al.: Některé nádorové markery u kolorektálního karcinomu. *Biochem. Clin. Bohemoslov.*, 17, 1988, s. 129–134.
- VIRJI, M. A. – MERCER, D. W. – HERBERMAN, R. B.: Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis. *CA-A Cancer J. Clin.*, 38, 1988, s. 104–126.
- WIGGERS, T. et al.: A multivariate analysis of pathologic prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer*, 61, 1988, s. 386–395.
- WIGGERS, T. et al.: Prognostic significance of CEA immunoreactivity patterns in large bowel carcinoma tissue. *Brit. J. Cancer*, 54, 1986, s. 409–414.
- WOLMARK, N. et al.: The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP Clinical Trials. *Ann. Surg.*, 199, 1984, s. 375–382.
- Z