

REFERATE GENERALE

Actualități privind rolul markerilor tumorali în detecția precoce a neoplasmului bronhopulmonar NSCC

Dr. Antonela Dragomir¹, Prof. Dr. Elena Moldoveanu², Prof. Dr. Fl. Mihăițan¹

¹Institutul Național de Pneumologie „Marius Nasta”, București

²Institutul Național „Victor Babeș”, București

REZUMAT

Diagnosticarea precoce a cancerelor pulmonare prin investigații noninvasive are o sensibilitate scăzută: 60% din neoplasmul periferic pot fi detectate CT, iar 60% din cele centrale prin examenul de citologie a sputei. Mai specifică pentru depistarea leziunilor centrale microinvasive ar fi bronhoscopia cu autofluorescență, dar aceasta are adresabilitate scăzută și se adresează unui grup selecționat de pacienți. Din această rațiune se încearcă găsirea unor molecule – marker tumorali care să ajute în stabilirea riscului de dezvoltare a cancerului, a diagnosticului precoce și a evoluției sub tratament. Detectarea biomarkerilor în spută, sânge și lavajul bronhioloalveolar a fost insuficient explorată pentru a furniza rezultate ce ar putea fi utile în screeningul neoplasmului bronhopulmonar (NBP).

Prezentarea de față își propune o trecere în revistă a markerilor tumorali consacrați: CEA, NSE, TPA, $\beta 2$ microglobulina, CA 125, CA 15-3 – considerate a fi fără o specificitate și sensibilitate satisfăcătoare pentru screening-ul NBP, versus molecule noi aflate în studiu: SCC-Ag, CYFRA 21-1, feritina, sIL-2R, CCK-BB, glicozil-transferaza. Acestea din urmă, pe lângă o sensibilitate crescută, par a avea și specificitate mai înaltă pentru fiecare tip de cancer în parte.

Cuvinte cheie: neoplasm bronhopulmonar, non small, markeri tumorali

ABSTRACT

An update regarding the role of biomarkers in early diagnosis of lung cancer NSCC

Early diagnosis of lung cancer by non-invasive methods has a low sensibility: 60% of peripheral cancers could be diagnosed by computed tomography, 60% of the central ones by sputum cytology. More specific for detecting central microinvasive lesions could be bronchoscopy with autofluorescence, but this is a method with a low number of patients to be performed on, because of the specific technique. For all these reasons there are some other methods to be tried in this respect – one of them is to find one or more molecules – tumoral markers – which have to be specific in establishing the risk of developing lung cancer, to make an early diagnosis of cancer and to predict the evolution under treatment. The detecting tumoral markers in sputum, blood, bronchoalveolar lavage was not so largely explored related to the final goal – the possibility of identifying and quantifying the most specific ones for the screening of lung cancer.

The present paper has as purpose to make an review of tumoral markers – “classical” markers as: CEA, NSE, TPA, $\beta 2$ microglobulina, CA 125, CA 15-3 – considered not such a high sensibility and specificity for lung cancer screening versus new molecules, studied intensively as: SCC-Ag, CYFRA 21-1, ferritin, sIL-2R, CCK-BB, glycosyltransferases. Those new molecules have a higher sensibility, but also could have a higher specificity for each type of lung cancer.

Key words: lung cancer, non small, biomarkers

Neoplasmul bronhopulmonar ocupă locul trei ca mortalitate la nivel mondial și reprezintă una din neoplaziile cu prognostic sever, supraviețuirea la 5 ani fiind sub 15%. Această stare de fapt se datorează cel mai probabil diagnosticului tardiv, cazurile diagnosticate precoce (stadiul 1a), după intervenție chirurgicală urmată de chimioterapie având supraviețuirea de 80% după 5 ani.

În principal, investigația folosită pentru diagnosticul în fază precoce este tomografia computerizată (CT) cu cupe fine. Aceasta poate identifica micronoduli necalcificați, dar investigația este nespecifică, asemenea leziuni putând fi întâlnite în multiple afecțiuni pulmonare benigne. Repetarea examinării pentru urmărirea în timp a evoluției leziunilor implică

o iradiere semnificativă a pacienților, uneori nejustificată. Folosirea în screening a markerilor tumorali ar permite diferențierea leziunilor nodulare nonmaligne de cele maligne, indiferent de evoluția lor CT. În plus, o investigație efectuată dintr-o cantitate redusă de sânge venos este mai puțin costisitoare decât o investigație radiologică (eventual cu injectare de substanță de contrast)¹.

Markerii tumorali (MT) sunt definiți ca molecule endogene care își datorează existența prezenței unor procese fiziologice și/ sau afecțiuni severe neoplazice sau nonneoplazice.²

Markerii tumorali pentru neoplasmul pulmonar ar putea fi folosiți în mai multe circumstanțe: determinarea riscului de a dezvolta o tumoră pulmonară, detecție precoce, prognostic,

stabilirea schemei de tratament (citostatice) și diagnosticarea recurențelor. Diferiți markeri reflectă modalitatea de evoluție a neoplasmului de la o leziune premalignă la tumora constituită și apariția determinărilor secundare.¹

Markerii tumorali (MT) sunt substanțe, de obicei peptide, secretate de celulele tumorale. Fiziologic ei sunt absenți în ser sau secretați în cantități foarte scăzute (de către celulele normale). Apariția lor ajută la diagnosticul precoce, poate oferi informații privind prognosticul, ajută la selecția pacienților care necesită chemoterapie adjuvantă, la identificarea pacienților cu răspuns la chimioterapie și aprecierea tendinței de recidivă sau metastazare.

Un MT ideal ar trebui să aibă următoarele caracteristici:

- Valori crescute (patologice) în prezența neoplaziei (**sensibilitate** crescută)
- Absența sau valori scăzute în lipsa neoplaziei (**specificitate** crescută)
- Valorile să fie influențate de absența / prezența determinărilor secundare
- Valorile să se modifice concordant cu evoluția bolii, reflectând statusul actual al acesteia
- Să anticipeze modificările de evoluție, de exemplu, în apariția determinărilor secundare, să apară o creștere a valorilor înaintea apariției manifestărilor clinice
- Să nu prezinte fluctuații semnificative în ser / urină
- Să fie ușor de determinat din ser / urină

Pentru a determina în ce măsură un marker are semnificație în evaluarea unei neoplazii și a interpreta valorile la pacienții cu tumori față de cei cu afecțiuni nontumorale, este necesară definirea termenilor de sensibilitate și specificitate:

Sensibilitatea unui test se definește ca proporția de pacienți cu neoplasm la care un test este pozitiv, în timp ce *specificitatea* reprezintă proporția de pacienți fără tumoră, la care respectivul test este negativ sau cu valori normale. Probleme de diagnostic apar atunci când un marker prezintă valori anormal crescute la pacienți fără leziuni maligne; de exemplu, prezența unui marker cu sensibilitate de 95%, implică faptul că 5% din pacienții cu test anormal nu au cancer.

Deoarece nu există MT ideali, unii dintre aceștia pot fi folosiți singuri ca instrument de screening sau determinarea evoluției sub tratament, în timp ce pentru alții, este necesară prezența în ser / urină a mai multor astfel de substanțe și interpretarea lor corelată cu manifestările clinice, alte determinări biochimice și de anatomie patologică.

În neoplasmul bronhopulmonar au fost studiați mai mulți MT:

1. Antigene asociate tumorilor

- a. antigene oncofetale și oncoplacentare: CEA, TPA, SCC Ag, AFP (alfa fetoproteina)
 - b. molecule carbohidrat cu epitopi recunoscuți prin anticorpi monoclonali: CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CYFRA 21-1
 - c. antigene de diferențiere și proliferare: β 2 microglobulina
2. Alte Ag polipeptide: feritina, receptorul pentru interleukina solubilă 2 (IL-2R), cromogranina A
 3. Enzime: enolaza neuron specifică (NSE), creatinkinaza BB (CK-BB), glicoziltransferaza
 4. Hormoni peptide eliberator de bombesină/ gastrină (BN/GRP), adenocorticotropina (ACTH), hormonul antidiuretic (ADH), calcitonina, factorul de creștere insulin-like (IGF I)³

1. Antigene asociate tumorilor

Antigenul carcinoembrionar (CEA):

A fost descris în anul 1965 de către Gold și Freedman ca antigen specific pentru adenocarcinoamele de tract digestiv.

Reprezintă un grup heterogen de glicoproteine – oncoproteine fetale, cu un antigen determinant comun, în mod normal absente în serul adulților. Producția crescută în celulele tumorale este determinată de derepresarea genei ce codifică CEA. CEA este produs de diferite neoplasme: pulmonar, de tub digestiv (primitive sau metastaze hepatice); de asemenea este produs de celulele secretorii ale tractului gastro-intestinal la adulți. Apare în numeroase afecțiuni nonneoplazice: colestaza intrahepatică, obstrucții extrahepatice de căi biliare, precum și la fumătorii sănătoși. La aceștia din urmă, nivelele crescute pot indica riscul de a dezvolta o afecțiune pulmonară. La pacienții cu cancer pulmonar, nivelul CEA seric nu este corelat cu volumul tumorii, prezența sau absența metastazelor, sau numărul organelor afectate. În studii retrospective, efectuate în special pe piese de anatomie patologică (piese postoperatorii sau necropsice), s-a observat că valorile CEA sunt în egală măsură crescute indiferent de tipul histopatologic: cancer cu celule mici (small cell carcinoma – SCC) sau cu celule mari (non small cell carcinoma – NSCC). În schimb, s-a remarcat o bună interdependență între nivelul markerului și răspunsul la tratamentul citostatic. Poate fi folosit ca screening al recurențelor, valorile foarte crescute indicând un prognostic sever.^{1,3}

Valori normale: <2.5 ng/ml la nefumători, <5.0 ng/ml fumători

Antigen polipeptidic tisular (TPA):

A fost definit din punct de vedere chimic în anul 1957 de către Bjorklund și Bjorklund.

Este compus din 4 subunități proteice – A1, B1, B2, C cu greutatea moleculară cuprinse între 20- 45 Kda, subunitatea centrală – B1, a fost identificată în țesuturile fetale în săptămânile 10, 17 și 24 de evoluție, cu concentrație maximă în ficat, stomac, intestine, rinichi și lichidul meconial. Este alcătuit dintr-un amestec de citokeratine: 19 (44%), 18 (36%) și 8 (30%). Are timp de înjumătățire de o zi. Secretat de membrana celulelor canceroase umane este secretat activ în lichidele biologice.⁴

La adult, TPA în ser poate fi crescut în numeroase afecțiuni nonmaligne: infecții virale și bacteriene, hepatite acute, sarcină (se asociază cu niveluri crescute și în placentă și lichidul amniotic) și în boli autoimune. Niveluri ridicate sunt înregistrate în urină, salivă, lichidul de lavaj bronhoalveolar ale pacienților într-un număr semnificativ de neoplazii: carcinom de sân, pulmonar, stomac, colo-rectal, uter, prostată, melanom, limfom, aceste determinări putând fi mai valoroase decât în ser. Fiind sintetizat de către celulele tumorale în cursul fazelor S până la M de diviziune, este denumit și “antigen de proliferare”. Concentrația crescută a acestui marker este un indicator al ratei de diviziune, respectiv al agresivității tumorale, și nu în ultimul rând al supraviețuirii. Spre deosebire de alți markeri a căror concentrație se corelează cu masa tumorală, TPA se asociază cu procesele de proliferare; indică schimbările survenite în procesul malign fiind util în monitorizarea terapiei și identificarea recurențelor. Numeroase analize (uni și multivariate) îl indică drept extrem de folositor în aprecierea evoluției adenocarcinoamelor și a carcinomului cu

celule mari, precum și în carcinomul microcelular. Recent a fost identificată utilitatea lui în prognosticul carcinomului epidermoid.^{3,4}

Valori normale: 0-10 U/L².

Squamous cell carcinoma-related antigen (SCC-ag):

SCC-ag este o subfracție proteică purificată a antigenului tumoral 4, cu o greutate moleculară de 45 KDa. Este un marker tumoral recent introdus în practica medicală, util în depistarea și evaluarea carcinomului epidermoid cu localizare pulmonară, în nazofaringe și ocazional la pacienții cu formațiuni tumorale cu alte localizări (cervix, esofag, cerebral).

A fost descris în 1988 de Mino și colaboratorii la 59% din pacienții cu carcinom epidermoid pe care i-a avut în studiu, prin contrast cu prezența la numai 20% din pacienții cu neoplazii cu alte localizări. La cazurile înregistrate, valorile SCC-ag au fost de 3,6 ori mai ridicate la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar tip carcinom epidermoid spre deosebire de cei cu alte tipuri anatomopatologice de cancer pulmonar sau leziuni pulmonare benigne.

Studii recente efectuate prin comparație cu alți markeri au arătat că SCC-ag nu este potrivit pentru screeningul neoplaziilor pulmonare la pacienți asimptomatici, în schimb are specificitate foarte înaltă în cazul carcinomului epidermoid, indicând un prognostic sever. Prin contrast cu alți markeri, SCC-ag nu se înregistrează la fumătorii sănătoși.^{2,5}

Valori normale: < 2 ng/ml.

Alfafetoproteina (AFP)

AFP reprezintă o proteină serică fetală normală sintetizată de către ficat, sacul vitelin și tractul gastrointestinal, cu greutate moleculară de 69 KDa. Este asemănătoare structural cu albuminele din serul adultului. Este o componentă majoră a plasmei fetale, dar care după naștere este rapid epurată din circulație (având un timp de înjumătățire de 3,5 zile).^{6,7}

Poate fi prezentă în cantități crescute în serul femeilor însărcinate și la pacienții cu afecțiuni nonmaligne: hepatite, ciroze, obstrucție de tract biliar, boală alcoolică a ficatului. Nivelul AFP începe să crească atunci când cel al transaminazelor începe să scadă, sugerând că nivelul markerului se corelează cu regenerarea ficatului.

AFP este folosită curent pentru screeningul carcinomului hepatocelular, nivele în jurul valorii de 500 ng/ml fiind produse de către celulele tumorale.

Nivele mai puțin crescute se pot întâlni și în alte neoplazii: cancer pancreatic, colonic, pulmonar.^{6,7,8,9,10}

Valori normale < 20 ng/ml.

Cancer antigenul 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 este un determinant antigenic asociat tumorilor, fără specificitate de organ. A fost izolat pentru prima dată în 1979 de Kaprowski în carcinomul colorectal.

Este un derivat al sistemului de grupe sangvine Lewis – persoanele cu grupa Le a-/b- (7-10/ din populație) sunt incapabile genetic să sintetizeze CA 19-9.

Se regăsește în mod normal în celulele epiteliale fetale din stomac, intestin, ficat pancreas, iar la adult în cantități mici, în pancreas, ficat, vezicula biliară, plămân. Poate fi întâlnit la persoane sănătoase în lapte, salivă, secreții bronșice, lichid seminal, mucus cervical, secreții gastrice, lichid amniotic, urină.

Deși este considerat a fi marker principal pentru carcinomul pancreatic, creșteri ale CA 19-9 au fost semnalate și în carcinoamele de căi biliare, cancer colorectal, gastric, pulmonar, de sân, ovar, uter. În cazul cancerelor netratate nivelurile pot fi foarte ridicate, și cresc exponențial de la >1.000 U/ml, la >10.000 U/ml; acestea revin la normal în 2-4 săptămâni de la rezecția completă a tumorii. În caz de recădere sau apariția determinărilor secundare creșterea CA 19-9 se înregistrează precoce.⁷

Valori normale < 35 U/ml.

Cancer antigenul 125 (CA 125)

A fost evidențiat pentru prima dată în 1983 de către Bast și colab. la 82% dintre pacientele cu cancer ovarian. CA 125 este identificat prin reactivitatea sa cu anticorpii monoclonali OC 125 ce recunosc determinantii antigenici receptivi din CA 125.

CA 125 este o glicoproteină cu greutate moleculară de 200 KDa și un conținut de carbohidrați de aproximativ 25%. Circulă în ser legată de o altă glicoproteină cu greutate moleculară mai mare, de 1000 KDa.

Este prezent în cursul dezvoltării embrionare la nivelul epiteliului celomic, iar la adult creșteri fiziologice survin în cursul menstruației și la femeile însărcinate. Niveluri crescute tranzitor pot fi întâlnite în anexite acute, endometrioze, peritonite, pancreatite acute, colestază, colecistite, hepatite acute, hepatite cronice, serozite (afecțiuni inflamatorii pleurale, peritoneale sau pericardice), insuficiența renală.⁷

Niveluri persistente crescute de CA 125 se întâlnesc în cancerul de ovar, alte cancere genitale (endometrial, cervical, mamar), cancere digestive (de tract digestiv, hepatic, pancreatic) și pulmonar. CA 125 este utilizat în principal în managementul cancerului ovarian, pentru evaluarea răspunsului terapeutic: scăderea valorilor CA 125 după chimioterapie este un indicator că tumora răspunde la tratament, pe când creșterea nivelurilor sale semnifică chimiorezistența sau prezența unei tumori reziduale (după tratament chirurgical). CA 125 poate fi folosit și pentru monitorizarea pacientelor cu cancer ovarian tratat, în vederea depistării precoce a unei recidive (creșterea valorilor CA 125 putând preceda cu câteva luni manifestările clinice).^{7,11}

Valori normale < 35 U/ml.

Cancer antigen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3 este un antigen "mucin-like", cu greutate moleculară mare, eliberat în principal de către celulele din carcinomul de sân. Este definit prin reacțiile sale cu doi anticorpi monoclonali: unul din ei (115D8) se leagă la un antigen din laptele uman, al 2-lea (DF3) se leagă la o fracțiune membranaară a celulelor carcinoatoase.

Creșteri fiziologice ale markerului pot apărea la femeile care alăptează sau la gravide. Valori crescute moderat și adesea tranzitoriu pot apare în hepatite, ciroza hepatică, boli inflamatorii pelvine, insuficiența renală, boli inflamatorii pulmonare, afecțiuni benigne ale sânelui sau ovarului.

Este folosit ca marker în cancerul de sân, valorile sale fiind corelate cu stadiul bolii (nivelurile foarte crescute sunt indicator al unui cancer în stadiu metastatic). Indicația principală o reprezintă monitorizarea terapeutică, diagnosticul recurențelor și depistarea metastazelor cancerului mamar. Valorile crescute postterapeutic indică prezența unei recidive.

ve locale, progresia bolii ca urmare a lipsei de răspuns la tratament sau apariția metastazelor. Nivelurile CA 15-3 sunt independente de prezența receptorilor hormonal: estrogenici sau progesteronici.

Valori crescute pot fi înregistrate și în alte afecțiuni maligne: cancer ovarian, pulmonar.

Valori normale < 30 U/ml^{7,11}

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 este un marker tumoral relativ nou intrat în practica de laborator. Este un fragment solubil al citokeratinei 19, de 40 KDa, parte a citoscheletului celulelor epiteliale. Citokeratina 19 este specific recunoscută de către doi anticorpi monoclonali KS 19-1 și BM 19-21.

Niveluri serice semnificative au fost înregistrate atât la persoane sănătoase, cât și la cei cu leziuni pulmonare benigne (pneumonie, tuberculoză). În cazul neoplaziilor CYFRA 21-1 s-a dovedit a avea sensibilitate și specificitate crescute pentru NSCC și în special pentru carcinomul epidermoid, deși poate fi crescută și în alte cancere (de vezică urinară, laringian). Nivelul seric se corelează cu stadiul bolii, fiind mult crescut la cei cu neoplazie extinsă și/ sau determinări secundare. După intervenția chirurgicală, nivelul seric crescut de CYFRA 21-1 indică riscul crescut de recurență.^{1,5,12,13}

Valori normale < 3.3 ng/mL

Beta 2 microglobulina (B2M)

Beta 2 microglobulina este o moleculă proteică prezentă pe suprafața tuturor celulelor nucleate, fiind parte constituantă a sistemului major de histocompatibilitate (MHC). A fost descris de Berggard și Bearn în anul 1968. Este o proteină cu greutate moleculară de 11,8 KDa prezentă liberă în urină, lichid cefalorahidian, salivă, ser și spută. Valori crescute ale B2M pot fi întâlnite în lichidul de lavaj bronhoalveolar la pacienții cu afecțiuni pulmonare nonneoplazice (bronhopneumopatie obstructivă cronică - BPOC, sarcoidoză), precum și la cei cu cancer pulmonar cu celule mici (SCC). Niveluri crescute în ser apar în special la pacienții cu carcinom renal, cancer de prostată, limfoame (mai ales nonHodgkin), mielom multiplu, dar și la cei cu SCC. Nu are valori semnificativ modificate la pacienții cu NSCC. Valorile sunt influențate de stadiul bolii, fiind predictor al severității și apariției determinărilor secundare.¹⁴

Valori normale: 1,2- 2,4 mg/L

2. Alte antigene polipeptide

Feritina

Feritina este o proteină cu masă moleculară mare (450 KDa) cu rol de depozitare a fierului. Este în mod normal prezentă în ser și alte fluide biologice. Se găsește în cantități crescute în citoplasma celulelor reticuloendoteliale, celulele hepatice, splenice, și a precursorilor eritrocitelor din măduva hematoformatoare. În neoplazii de tipul limfoamelor, leucemie acută, mielom multiplu, cancer de sân și testicular, s-au înregistrat valori mult crescute în ser și / sau lichidul cefalorahidian. S-au efectuat numeroase studii care să identifice nivelul feritinei, variațiile acestuia cu evoluția bolii și răspunsul la tratament în neoplaziile pulmonare. Nu s-a putut stabili cu exactitate o corelație între nivelul feritinei și stadializarea tumorii sau răspunsul la tratament; pacienții cu nivele scăzute și medii ale acesteia au avut evoluție favorabilă sub tratament.

În concluzie, feritina ar putea fi utilizată ca predictor al evoluției, dar nu și în stadializare sau monitorizare.³

Valori normale: bărbat: 12-300 ng/ml, femeie: 12-150 ng/ml

Receptorul solubil pentru interleukina 2 (sIL-2R)

IL2 este o citokină cu numeroase funcții imunologice, dintre care cea mai importantă este cea de inițiere a proliferării celulelor T activate. Această proprietate a făcut să fie studiată în imunoterapia cancerului. IL2 se leagă specific de un receptor de suprafață IL-2R, normal absent de pe suprafața celulelor T, dar care apare în câteva ore de la activare. Activarea limfocitelor determină apariția în circulație a unei variante solubile a acestui receptor – sIL-2R care își păstrează capacitatea de a lega limfocitele T.

sIL-2R prezintă valori serice crescute la pacienții cu infecții virale, sarcoidoză, boala Graves, transplant de organe, boli limfoproliferative, precum și la pacienții cu tumori solide.

Marino și colaboratorii au publicat în 1990 valori serice crescute ale sIL-2R la pacienții cu cancer pulmonar nou diagnosticați (netratați), comparativ cu valorile înregistrate la voluntarii sănătoși sau la cei cu afecțiuni pulmonare benigne. Valorile pretratament se corelează cu stadializarea cancerului, în special la pacienții cu forme avansate, fără viză terapeutică chirurgicală. La pacienții cu NSCC valorile markerului sunt mult crescute, corelate cu stadiul bolii; acesta putând fi detectat și la pacienții în stadiul I (asimptomatici). Valorile crescute pretratament se asociază cu scăderea supraviețuirii.³

Cromogranina A

Este o proteină de 68 Kda, depistată prin tehnici de imunohistochimie în serul pacienților cu cancer pulmonar. O'Connor și Defetos au remarcat într-un studiu publicat în 1986 prezența cromograninei A într-o largă varietate de tumori neuroendocrine.

Markerul a fost studiat în puține centre, pe un număr scăzut de pacienți și s-a observat că are valori crescute în special în carcinoamele pulmonare cu celule mici (SCC) 52%, iar valorile se corelează cu extensia bolii.³

3. Enzime

Enolaza neuron specifică (NSE)

NSE este o enzimă glicolitică localizată în special în citoplasma neuronală fiind una din cele cinci izoenzime ale enolazei glicolitice. Enolazele sunt homodimeri sau heterodimeri având trei subunități: alfa de 46 KDa, beta de 44 KDa și gamma de 46 KDa. Subunitatea alfa este prezentă în cele mai multe țesuturi, cea beta numai în mușchi, iar cea gamma se găsește preponderent în neuroni, celulele neuroendocrine și tumorale.

NSE este eliberată în sânge în neoplasmelor neuronale, neuroendocrine și pulmonare. Se folosește pentru monitorizarea evoluției și tratamentului pacienților cu neoplasm pulmonar, în special cel cu celule mici, a neuroblastomului și a cancerului tiroidian.^{3,5,13}

Nivele serice crescute se înregistrează și la neoplasmelor cu celule mari și la fumătorii cu BPOC.^{5,13}

În cadrul neoplasmelor pulmonare NSE este utilă pentru diagnosticul diferențial: valori $\geq 20,5$ ng/mL sunt sugestive pentru NSCC, pe când cele ≥ 70 ng/ml sunt întâlnite doar la pacienții cu SCC.¹⁵

Valori normale: < 15 ng/mL.

Tabel I.
Principalii markeri tumorali și utilitatea lor diagnostică

Marker	Histologia cancerului pulmonar	Localizarea cancerului (în ordinea frecvenței)	Afecțiuni nonmaligne
CEA	ADK/ orice NSCC	Plămân, tub digestiv	Colestază intrahepatică, obstrucții extrahepatice de căi biliare, fumători sănătoși
TPA	Epidermoid, ADK, SCC	Plămân, colon, rect, uter, prostată, melanom, limfom	Infecții virale, bacteriene, hepatite acute, sarcină, boli autoimune
SCC-Ag	Epidermoid	Plămân	-
AFP	ADK	Carcinom hepatic, pancreas, colon, plămân	Sarcină, hepatite, ciroze, obstrucție de căi biliare
CA 19-9	ADK	Pancreas, căi biliare, colon, rect, gastric, plămân	Sănătoși
CA 125	ADK	Ovar, tract digestiv, plămân	Sarcină, pancreatită, peritonită, hepatită acută/ cronică, insuficiență renală
CA 15.3	ADK	Sân, ovar, plămân	Lăuze, sarcină, hepatite, ciroză, boli pulmonare inflamatorii, afecțiuni benigne de sân/ ovar
CYFRA 21-1	Epidermoid	Plămân, vezică urinară, laringe Sănătoși, pneumonie,	TBC β2M SCC Rinichi, prostată, limfom nonhodgkin, plămân BPOC, sarcoidoză
Feritină	Fără specificitate de tip histopatologic	Limfom, leucemie acută, mielom multiplu, sân, testicul, plămân (?)	-
sIL-2R	NSCC	Plămân	Sănătoși, afecțiuni pulmonare benigne
CromograninaA	SCC	Plămân, tumori neuroendocrine	-
NSE	SCC, cancer cu celule mari	Neoplazii neuronale, neuroendocrine, plămân	Sănătoși, BPOC
CCK-BB	SCC, NSCC	Plămân	Afecțiuni musculare
Glicotransferaza	Posibil ADK	Plămân	Sănătoși, tumori pulmonare benigne
Hormoni peptide	SCC	Plămân	-

Creatin kinaza BB (CCK-BB)

Creatinkinaza este o enzimă ce se găsește în concentrații crescute în citoplasma celulelor de la nivelul miocardului și mușchilor scheletici și, în concentrații mult mai mici la nivelul creierului. CK are o structură dimerică și apare sub patru forme: izoenzima mitocondrială și izoenzimele citosolice cu trei fracțiuni: CK-MM (CK- musculară), CK- MB (CK2- miocardică), CK- BB (CK1- cerebrală).¹⁶

În anul 1981, Gazdar și colaboratorii au observat concentrații crescute ale izoenzimei BB (CK- BB) în supernatantul culturilor de celule tumorale SCC. Creatinkinaza este o enzimă care catalizează reacția (reversibilă) de eliberare de energie prin trecerea creatinfosfatului în adenozinfosfat.³

Nivelurile serice ale CK - BB sunt crescute de 10-100 ori în cancerul pulmonar SCC față de celulele pulmonare normale sau NSCC. Valorile se corelează cu evoluția bolii (sunt mai ridicate cu cât numărul de metastaze este mai mare), iar niveluri serice înalte de CK- BB reprezintă un factor predictiv negativ al supraviețuirii.

Valori normale: < 10 ng/mL^{3,17}

Glicoziltransferaza

Glicoziltransferazele constituie un grup de enzime care catalizează transferul zaharurilor simple de pe moleculele precursorare pe receptori adecvați. Creșterea nivelului seric de

glicoziltransferaze se remarcă în numeroase neoplazii. Una dintre glicoziltransferaze responsabilă pentru sinteza de antigene asociate tumorilor este 1-3-L-fucosiltransferaza. La pacienții cu cancer pulmonar a fost observată frecvent o acumulare de antigene asociate tumorilor cum ar fi CEA și sialyl Lewis χ -i antigen. Nivelurile serice ale acestor enzime sunt mult crescute față de pacienții cu tumori pulmonare benigne sau indivizii sănătoși din lotul martor. Creșterea lor este corelată numai cu stadiul bolii, nefiind influențată de tipul histologic de cancer. Glicoziltransferazele sunt utile ca marker tumoral atunci când nivelurile lor serice sunt corelate cu cele ale CEA și sialyl Lewis χ -i antigen.³

4. Hormoni peptide

Hormon eliberator de bombezină / gastrină (BN/GRP), adenocorticotropina (ACTH), hormonul antidiuretic (ADH), calcitonina, factorul de creștere insulin-like (IGF I) sunt hormoni secretați ectopic de către carcinomul celular cu celule mici. Nivelurile lor serice crescute sunt corelate cu stadiul bolii, fără a fi influențate de terapie sau recăderi.³

Concluzii:

Cancerul pulmonar este neoplazia cea mai frecventă și cu șansele cele mai reduse de supraviețuire. Din acest motiv diagnosticul precoce este esențial pentru evoluția ulterioară a

afecțiunii, respectiv scăderea mortalității și prelungirea duratei vieții. Deși în SUA studii recent încheiate (noiembrie 2010)¹⁸ arată că depistarea precoce prin CT a cancerului pulmonar la marii fumători reduce semnificativ mortalitatea prin această afecțiune, metoda rămâne dificil de utilizat ca metodă de screening dat fiind prețul ridicat, accesibilitatea și doza crescută de iradiere. Prin urmare există tendința de a dezvolta tot mai mult studiul markerilor tumorali, urmând a fi folosiți ca metodă de screening, precum și ca predictor al evoluției sub tratament și al supraviețuirii.^{1,2} O parte a acestora au fost intens studiați (CEA, NSE, TPA, β 2 microglobulina, CA 125, CA 15-3), în timp ce alții fac obiectul unor cercetări recente (SCC-Ag, CYFRA 21-1, feritina, sIL-2R, CCK-BB, glicozil-transferaza). Deși o serie a markerilor pare a avea sensibilitate și specificitate înaltă pentru cancerul pulmonar NSCC (CEA, NSE, TPA, SCC-Ag, CYFRA 21-1), aceștia pot prezenta valori serice crescute atât la pacienți cu alte neoplazii, la indivizi cu afecțiuni pulmonare benigne sau fumători sănătoși (Tabel I). Această constatare face ca aceste molecule să nu poată fi folosite ca unic indicator al diagnosticului precoce de cancer pulmonar, fiind necesare un context clinic și investigațional mai complex. Ar fi utile și alte studii, respectiv găsirea de noi molecule care să servească unui diagnostic precoce cu mijloace simple și necostisitoare.

Bibliografie:

- Greenberg AK, Sung ML. Biomarkers for Lung Cancer: Clinical Uses: Lung Cancer Biomarkers: Currently in Use. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*: July 2007;13(Issue 4):249-255
- Aebersold R, Ander L, Caprioli R etc. Perspective: A program to improve protein biomarker discovery for cancer: *J of Proteome Res* 2005;4,1104-1109
- Ferrigno F, Buccheri G, Biggi A. Serum tumor markers in lung cancer: history, biology and clinical applications (review); *Eur Resp J*, 1994,7,186-197
- Merkeri tumorali www.synevo.ro/tpa-antigen-poli-peptidic-tisular, aug. 2009
- No authors listed. Tumour markers in lung cancer – EGMT recommendations European Group on Tumour Markers. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2817-9. PMID: 10470248 PubMed - indexed for MEDLINE
- Tumor Markers, AFP, HCG, CA-125; TiC- Cancer.com, dec 2010
- Cristina Voinea: Markeri tumorali prezentare generala: pagină de internet Copyright © - Centrul Medical de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babes”; 2010.
- Test interpretation: Clinlab Navigator.com, dec.2010
- Alpha-Fetoprotein (AFP) Tumor Marker, serum: Mayo Medical Laboratories; Unit Code 8162
- Yoshino I, Hyashi I, Yano T etc. Alpha-fetoprotein- producing adenocarcinoma of the lung. *Lung cancer* 1996,15, (1),125-130
- Markeri tumorali: MyMed.ro, educatie medicala online
- Nissen MH, Bjerrum OJ, Plesner T etc. Modification of beta-2-microglobulin in sera from patients with small cell lung cancer: evidence for involvement of a serine protease; *Clin exp Immunol* 1987,67,425-432
- NSE: Focus Lab Plus: Focuslab.ro
- Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A etc. CYFRA 21-1 as a biologic Marker of Non-small Cell Lung Cancer: Evaluation of Sensitivity, Specificity, and Prognostic Role. *Chest* 1995;108,163-169
- Satoh H, Ishikawa H: Cut-off levels of NSE to differentiate SCL from NSCLC; *Oncol Rep* 2002,9(3)581-583
- Informații generale și recomandări pentru determinarea CK : www.synevo.ro
- Carney DN, Zweig MH, Ihde DC etc. Elevated Serum Creatine Kinase BB Levels in Patients with Small Cell Lung Cancer; *Cancer Research*, internet update 2010
- Chustecka Z: Lung Cancer Death Reduced by CT Scanning, National Trial Halted, *Medscape Medical News*, 2010