Η αξία των βιολογικών δεικτών στη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής και του μεσοθηλιώματος

Επιμέλεια φακέλου: ΓΡ. ΣΤΡΑΤΑΚΟΣ
Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος, Επιμελητής Κλινικής Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Τα τελευταία χρόνια νέες ερευνητικές προσπάθειες έχουν αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον για τη διαγνωστική αξία βιολογικών δεκτών στον ορό ή/και το υπεζωκοτικό υγρό σε κακοήθεις πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς υπεζωκοτικές συλλογές που εξακολουθούν να αποτελούν ένα συχνό και δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα. Μεταναλύσεις ερευνούν τη χρησιμότητα παλαιότερων δεικτών όπως οι Ca 125, Ca 15-3, Ca 19-9 και Cyfra-21, ενώ άλλες έρευνες επικεντρώνονται στην αξιοποίηση νεότερων δεικτών όπως η Μεσοθηλίνη και η Οστεοποντίνη τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση τέτοιων συλλογών. Χωρίς να αποτελούν προς το παρόν εμπεδωμένο κλινικό εργαλείο στην καθημερινή πράξη, οι βιολογικοί δείκτες συγκεντρώνουν αξιόλογο ενδιαφέρον και αποτελούν μια ελπίδα για την απλούστερη και διεξοδικότερη διεκπεραίωση των συχνά δύσκολων αυτών περιστατικών στο αμέσως προσεχές μέλλον. Στο αφιέρωμα του παρόντος τεύχους οι συνάδελφοι που εργάστηκαν παρουσιάζουν έξι από τις πιο ενδιαφέρουσες σχετικές μελέτες που είδαν το φως της δημοσιότητας μέσα στο 2008.

Διαγνωστική ακρίβεια των νεοπλασματικών δεικτών στις κακοήθεις πλευριτικές συλλογές

Μια μετα-ανάλυση

Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, et al.
Thorax 2008 Jan; 63(1):35-41.

Απόδοση: ΜΑΓΔΑ ΣΤΡΑΤΙΚΗ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Η κακοήθεια παραμένει ένα από τα κυριότερα αίτια πλευριτικών συλλογών, με το 90% περίπου να οφείλεται σε μεταστατική νόσο. Τα συχνότερα αίτια κακοήθων πλευριτικών συλλογών είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού και τα λεμφώματα, ενώ λιγότερο συχνά απαντώνται ο καρκίνος του πεπτικού και των ωοθηκών. Η «χρυσή σταθερά» της διάγνωσης είναι βέβαια η θετική κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού, με ευαισθησία της τάξεως όμως μόνο του 50-70% ακόμα και μετά από πολλαπλές παρακεντήσεις. Θεωρητικά η διαγνωστική ακρίβεια θα μπορούσε να αυξηθεί με τη διενέργεια τυφλής βιοψίας υπεζωκότα.

Ωστόσο, από τις πλευριτικές συλλογές με αρνητική κυτταρολογική εξέταση, μόνο το 7-13% διαγιγνώσκονται ως κακοήθεις με επιπλέον τυφλή βιοψία υπεζωκότα αφήνοντας τη θωρακοσκοπική βιοψία ως τελευταία επεμβατική λύση.

Προκειμένου να υπάρξει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στις κακοήθεις πλευριτικές συλλογές, διάφοροι νεοπλασματικοί δείκτες έχουν μελετηθεί. Στο παρελθόν έχει εκτενώς ερευνηθεί το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA), που φαίνεται να έχει κάποια διαγνωστική αξία.

Το Ca 125 είναι ένας νεοπλασματικός δείκτης που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και για την πρώιμη αναγνώριση υποτροπής καρκίνου των ωοθηκών. Σε μια μελέτη ανοσοιστοχημείας με αντισώματα έναντι του Ca 15-3 σε πλευριτικά υγρά, βρέθηκε ότι η ευαισθησία του Ca 15-3 ήταν 91% για καρκίνο μαστού και 80% για όλα τα αδενοκαρκινώματα, ενώ η ειδικότητα του ήταν 94% για καρκίνο μαστού και για όλα τα αδενοκαρκινώματα. Το Ca 19-9 είναι ένα καρκινικό αντιγόνο του οποίου τα επίπεδα είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε καρκίνους του πεπτικού. Μια πρόσφατη έρευνα (Molina et al) ωστόσο ανέδειξε υψηλά επίπεδα Ca 19-9 στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Το CYFRA 21-1, τμήμα της κυτοκερατίνης 19, είναι χρήσιμος δείκτης επιθηλι- ⇨

ακών όγκων. Στη μεταανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Liang et al. και που βασίστηκε στην ανασκόπηση 29 μελετών της αγγλικής βιβλιογραφίας που πληρούσαν αυστηρά κριτήρια υπολογισμού ευαισθησίας και ειδικότητας και των τεσσάρων δεικτών, μελετήθηκε ο ρόλος των δεικτών αυτών στη διάγνωση των κακόηθων υπεζωκοτικών συλλογών. Η μέση ευαισθησία και η μέση ειδικότητα των 4 δεικτών στο πλευριτικό υγρό ασθενών με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή στις 29 ανασκοπηθείσες μελέτες ήταν ως εξής: 0,48/0,85 για το Ca 125, 0,51/0,96 για το Ca15-3, 0,25/0,96 για το Ca 19-9 και 0,55/0,91 για το CYFRA 21-1. Επομένως η ειδικότητα των Ca15-3, Ca 19-9 και CYFRA 21-1, αλλά όχι του Ca 125, ξεπερνούσε το 90%. Από την άλλη μεριά η ευαισθησία και των 4 δεικτών προέκυψε αρκετά χαμηλή και περισσότερο μεταβλητή σε σχέση με την ειδικότητα. Επομένως, ο καθορισμός των επιπέδων τους σε πλευριτικές συλλογές θα μπορούσε να είναι χρήσιμος στο να επιβεβαιώσει κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές αλλά όχι στο να αποκλείσει μη κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές.

Η επεξεργασία των δεδομένων με τις καμπύλες SROC για την ανάδειξη της σχέσης μεταξύ αληθώς και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων έδειξε ότι η συνολική απόδοση της μέτρησης στο πλευριτικό υγρό του Ca 125 και του Ca 19-9 για τη διάγνωση κακόηθων υπεζωκοτικών συλλογών ήταν περιορισμένη, ενώ ήταν καλύτερη για το Ca15-3 και το CYFRA 21-1.

Σε αυτή τη μεταανάλυση καθορίστηκαν επίσης οι τιμές του DOR (diagnostic odds ratio), του PLR (positive likelihood ratio) και NLR (negative likelihood ratio). Το DOR αποτελεί δείκτη ακριβείας ενός στατιστικού test που συνδυάζει δεδομένα ειδικότητας και ευαισθησίας σε μία μόνο τιμή, με υψηλές τιμές να δείχνουν μεγαλύτερη διαγνωστική αξία. Ο μέσος όρος τιμών DOR για το Ca 125, Ca15-3, Ca 19-9 και CYFRA 21-1 ήταν αντίστοιχα 19.61, 24.74, 19.88 και 16.24 δείχνοντας ότι η μέτρηση τους θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη διάγνωση κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών. Οι τιμές PLR για το Ca 125, Ca15-3, Ca 19-9 και CYFRA 21-1 ήταν αντίστοιχα 5.96, 11.69, 10.42 και 6.55, δείχνοντας ότι ασθενείς με κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή έχουν σχεδόν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι Ca 125 θετικοί στο πλευριτικό υγρό, 12 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι Ca15-3 θετικοί, 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι Ca 19-9 θετικοί και 7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι CYFRA 21-1 θετικοί συγκρινόμενοι με ασθενείς χωρίς κακοήθη πλευριτική συλλογή. Από την άλλη μεριά, οι τιμές NLR για το Ca 125, Ca15-3, Ca 19-9 και CYFRA 21-1 ήταν αντίστοιχα 0.54, 0.52, 0.70 και 0.43. Επομένως, αν η αναζήτηση σε πλευριτικό υγρό των Ca 125, Ca15-3, Ca 19-9 και CYFRA 21-1 προκύψει αρνητική, η πιθανότητα ότι πρόκειται για κακοήθη πλευριτική συλλογή είναι περίπου 45%, 52%, 70% και 43% αντίστοιχα, ποσοστά αρκετά μεγάλα για να αποκλείσουν κακοήθη πλευρίτιδα.

Από την παρούσα μελέτη όμως προκύπτει ότι ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων από αυτούς τους δείκτες καθώς και του CEA είναι σε θέση να αυξήσει την ευαισθησία σε σχέση με τον καθένα ξεχωριστά. Επομένως, η διαγνωστική αξία των νεοπλασματικών δεικτών στην κακοήθη πλευρίτιδα, όπως φάνηκε από αυτή τη μεταανάλυση, είναι παρόμοια με αυτή της κυτταρολογικής εξέτασης, παρουσιάζοντας υψηλή ειδικότητα και χαμηλή ευαισθησία. Με βάση αυτά τα δεδομένα κάθε ασθενής με ανεξήγητη πλευριτική συλλογή θα έπρεπε να παρακεντηθεί και να μετρηθούν τα επίπεδα των δεικτών στο πλευριτικό υγρό. Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων από αυτούς τους δείκτες είναι περισσότερο ευαίσθητος από τον καθένα ξεχωριστά. Αρνητικά αποτελέσματα των δεικτών αυτών δεν αποκλείουν την κακοήθη συλλογή και οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω διερεύνηση.

Διαγνωστική αξία του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου στην κακοήθη πλευριτική συλλογή

Μια μετα-ανάλυση

Shi HZ, Lisng QL, Jiang J, et al.
Respiratory 2008 Jun;13(4):518-27

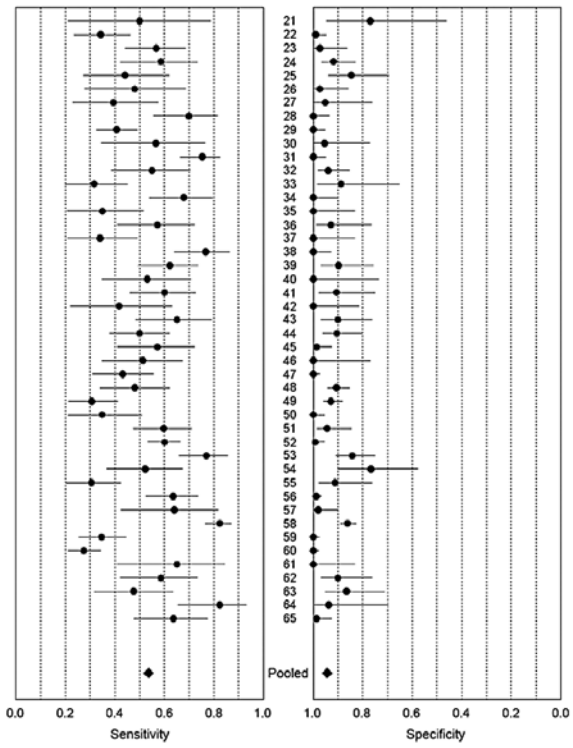
Απόδοση: ΝΙΚΗ ΓΙΑΝΝΙΟΥ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Οι υπεζωκοτικές συλλογές, οφειλόμενες σε μια μεγάλη ποικιλία αιτιολογικών παραγόντων, αποτελούν ένα κοινό διαγνωστικό πρόβλημα που αρχικά απαιτεί τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους ΥΣ (ΜΡΕ). Η αρχική διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει παρακέντηση της συλλογής και κυτταρολογικές, ιστολογικές και βιοχημικές εξετάσεις. Ωστόσο, η ευαισθησία αυτών των μη επεμβατικών μεθόδων είναι μόλις 40-70%. Εχει μελετηθεί ένας αριθμός καρκινικών δεικτών στην υπεζωκοτική συλλογή ως προς την ικανότητά τους να βελτιώνουν τη διαγνωστική ακρίβεια. Ένας από αυτούς είναι το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) το οποίο έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει βρεθεί ότι έχει διαγνωστική αξία.

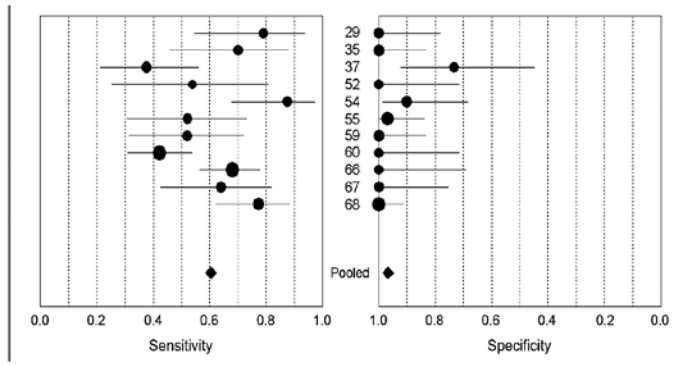
Το CEA περιγράφηκε αρχικά το 1965 από τους Gold και Freedman οι οποίοι αναγνώρισαν ένα αντιγόνο που βρίσκεται τόσο στο εμβρυικό παχύ έντερο όσο και στο αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. Κατοπινές εργασίες απέδειξαν ότι το CEA υπήρχε και σε υγιείς ιστούς, αλλά η συγκέντρωσή του στις κακοήθειες ήταν 60 φορές μεγαλύτερη από ότι στους υγιείς ιστούς[8].

Η αξία του CEA στη διάγνωση της ΜΡΕ παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη, 30 χρόνια μετά από την πρώτη φορά που ανιχνεύτηκε σε υπεζωκοτική συλλογή. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση εξετάζει την ακρίβεια που έχει η μέτρηση του πλευριτικού CEA στη διάγνωση της ΜΡΕ. Έγινε έρευνα στο Embase, Ovid, Web of Science και στη βάση δεδομένων Cochrane και Medline ώστε να εντοπιστούν οι κατάλληλες εργασίες έως τις 10 Οκτωβρίου 2006.

Ύστερα από ανεξάρτητη ανασκόπηση, επιλέγχθηκαν για τη μελέτη 75 δημοσιεύσεις σχετικά με το ρόλο της συγκέντρωσης του CEA στην υπεζωκοτική συλλογή . Από αυτές αποκλείστηκαν 2 επειδή είχαν λιγότερους από 10 αθενείς σε μια από τις ομάδες μελέτης, 4



Εικόνα 1. *Forest plot των εκτιμήσεων ευαισθησίας και ειδικότητας για το καρκινοεμβρυικό αντιγόνο στη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Τα σημεία εκτίμησης ευαισθησίας και ειδικότητας σε κάθε μελέτη εμφανίζονται με συμπαγή κύκλο. Οι γραμμές σφάλματος είναι 95% confidence intervals.Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τις μελέτες όπως φαίνονται στη βιβλιογραφία.*



Εικόνα 2. *Διάγραμμα Forest plot των εκτιμήσεων ευαισθησίας και ειδικότητας του CEA στη διαφορική διάγνωση μεταξύ κακοήθους μεσοθηλιώματος και δευτεροπαθούς κακοήθους συλλογής. Τα σημεία εκτίμησης ευαισθησίας και ειδικότητας σε κάθε μελέτη εμφανίζονται με συμπαγή κύκλο. Οι γραμμές σφάλματος είναι 95% confidence intervals. Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τις μελέτες όπως φαίνονται στη βιβλιογραφία.*

αποκλείστηκαν επειδή είχε μετρηθεί η συγκέντρωση του CEA μόνο στους ασθενείς με MPE, 16 επειδή είχαν MPE και κακοήθεις περιτοναϊκές συλλογές σε μία ομάδα, 2 αποκλείστηκαν γιατί δεν επέτρεπαν τον υπολογισμό ειδικότητας και ευαισθησίας και 3 αποκλείστηκαν επειδή οι ίδιοι μελετητές είχαν δημοσιεύσει άλλες εργασίες με τους ίδιους ασθενείς και χρησιμοποίησαν μόνο τα καλύτερα αποτελέσματα τους. Τα εναπομείνοντα 45 άρθρα με 2834 ασθενείς με MPE και 3251 ασθενείς άνευ, χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση. Από τις εργασίες αυτές, 11 δημοσιεύσεις που περιελάμβαναν 208 ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα και 379 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση της αξίας του CEA στη διαφορική διάγνωση κακόηθους υπεζωκοτικού μεσοθηλιώματος και μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα.

Διαγνωστική Ακρίβεια

Στην εικόνα 1, ένα διάγραμμα τύπου Forest plot περιγράφει την ευαισθησία και ειδικότητα του CEA στη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Η αυξημένη συγκέντρωση του CEA στην υπεζωκοτική συλλογή εμφανίζεται να έχει μεγάλη ειδικότητα με μέση τιμή 0,94 (95%CI :0,93-0,95) και PLR 9,52 (95%CI : 6,97-13,01) για τη διάγνωση της MPE. Ωστόσο, η μέση εκτιμώμενη ευαισθησία ήταν μόλις 0,54 (95%CI 0.52-0,55).

Η τιμή του PLR=9,52 σημαίνει ότι ασθενείς με MPE έχουν περίπου 10 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν θετικό test-CEA από αυτούς που δεν έχουν. Η αναλογία αυτή ενισχύει τον ενδεχόμενο ρόλο του CEA για τον προσδιορισμό ασθενών με MPE. Ωστόσο, το CEA έχει χαμηλή ευαισθησία και κατά συνέπεια ένα αρνητικό test δεν σημαίνει την απουσία MPE.

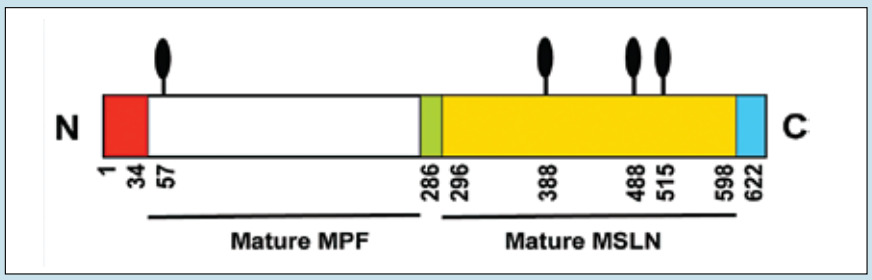
Η εικόνα 2 παρουσιάζει τα αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας του CEA για τη διαφοροδιάγνωση κακοήθων συλλογών από το μεσοθηλίωμα. Για την κακοήθη πλευρίτιδα η ευαισθησία κυμαινόμενη από 0,38-0,88 είχε μέση τιμή 0,60 (95%CI:0.55-0.65) όταν οι τιμές του CEA ξεπερνούσαν την ανώτατη τιμή του ορίου. Για το μεσοθηλίωμα η ευαισθησία κυμαίνεται από 0,73-1,00 (μέση 0,97, 95% CI 0,93-0,99) για συγκεντρώσεις του CEA στην υπεζωκοτική συλλογή κάτω από τα κατώτερα όρια. Επομένως, υψηλές τιμές CEA στον υπεζωκότα τείνουν να αποκλείσουν το μεσοθηλίωμα.

Ένα επιπλέον πρόβλημα στην αξιολόγηση αυτών των μελετών είναι η μεγάλη διακύμανση των τιμών του ορίου (cut-off) πέραν του οποίου η τιμές του CEA θεωρούνται αυξημένες. Στην πραγματικότητα, στις διάφορες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση αυτή, οι τιμές του ορίου κυμαίνονταν από 5-50 ng/ml.

Το DOR είναι ένας δείκτης της ακρίβειας μιας μέτρησης, ο οποίος συνδυάζει στοιχεία από την ειδικότητα και την ευαισθησία σε ένα μόνο νούμερο. Η τιμή του κυμαίνεται από 0 έως το άπειρο και όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές του τόσο καλύτερη είναι η διακριτική αξία του τεστ. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το DOR ήταν 22,5 υποδεικνύοντας ότι η μέτρηση του CEA είναι βοηθητική στη διάγνωση του MPE. Ωστόσο, η διαγνωστική του ακρίβεια είναι παρόμοια με αυτή των συμβατικών εξετάσεων, όπως η κυτταρολογική του πλευριτικού υγρού, γεγονός που μειώνει την αξία του στην πράξη. Συμπερασματικά, στην παρούσα μετα-ανάλυση αναδεικνύεται η χρησιμότητα της μέτρησης του CEA στο πλευριτικό υγρό για τη διάγνωση της κακοήθους πλευρίτιδας και για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ κακόηθους υπεζωκοτικού μεσοθηλιώματος και μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα. Φαίνεται ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις του CEA στο πλευριτικό υγρό έχουν υψηλή ειδικότητα (μέση τιμή 0.95) αλλά όχι τόσο καλή ευαισθησία (μέση τιμή 0.54) για τη διάγνωση της κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Όταν η κυτταρολογική εξέταση είναι ύποπτη για κακοήθεια και η διαφορική διάγνωση μεταξύ αδενοκαρκινώματος και μεσοθηλιώματος καθίσταται επιτακτική, η μέτρηση του CEA μπορεί να αποκλείσει την παρουσία μεσοθηλιώματος αν οι τιμές της είναι χαμηλές με ευαισθησία που κυμαίνεται από 0.73 έως 1.00 (μέση τιμή 0.97, 95%CI:0,93-0.99). Συνεπώς, αυξημένες τιμές CEA στην περίπτωση αυτή πρακτικά αποκλείουν το κακόηθες μεσοθηλίωμα. Τα παραπάνω αποτελέσματα ασφαλώς θα πρέπει κάθε φορά να συνεκτιμώνται μέσα στο πλαίσιο της κλινικο-ακτινολογικής εικόνας και των υπόλοιπων εργαστηριακών δοκιμασιών. ⇨

Η Μεσοθηλίνη και η Οστεοποντίνη στη διάγνωση στην πρόγνωση και τη θεραπεία (;) του Μεσοθηλιώματος

Η μεσοθηλίνη είναι ένα αντιγόνο διαφοροποίησης, η φυσιολογική έκφραση του οποίου στον ανθρώπινο οργανισμό περιορίζεται στον υπεζωκότα, στο περικάρδιο και το περιτόναιο. Ωστόσο, εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε διάφορες κακοήθειες, πρακτικά σε όλα τα μεσοθηλιώματα και τα αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος και περίπου στο 70% των Ca των ωοθηκών και στο 50% των αδενοκαρκινομάτων του πνεύμονα.
Η μεσοθηλίνη εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κακοήθη επιθηλιακά μεσοθηλιώματα σε αντίθεση με τα σαρκωματώδη στα οποία δεν υπάρχει. Αν και δεν αποτελεί ειδικό δείκτη για το μεσοθηλίωμα, ωστόσο ο αρνητικός ανοσοφθορισμός για τη μεσοθηλίνη απομακρύνει από τη διάγνωση του επιθηλιακού μεσοθηλιώματος.



Εικόνα 3. *Σχηματική αναπαράσταση του ανθρώπινου γονιδίου της μεσοθηλίνης. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια προ-πρωτεϊνη 622 αμινοξέων από την οποία κυρίως προέρχονται δύο προϊόντα: Ο megakaryocyte potentiating factor (MPF) και η Μεσοθηλίνη (MSLN).*

Οστεοποντίνη, MPF και μεσοθηλίνη ως βιοδείκτες ορού σε ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα

Jenette Creaney, Deborah Yeoman, Yvonne Demelker, et al.
Journal of Thoracic Oncology, August 2008; 3(8).

Απόδοση: ΜΑΓΔΑ ΣΤΡΑΤΙΚΗ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι ένα πολύ επιθετικό νεόπλασμα του υπεζωκότα με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές, που σχετίζεται με την έκθεση σε αμίαντο[1,2]. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα έχει στραφεί στην αναζήτηση βιοδεικτών ορού που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση της κακοήθειας και την αναγνώριση των πρώιμων σταδίων της νόσου, στην παρακολούθηση των ασθενών και στον καθορισμό της πρόγνωσης. Ένας από αυτούς τους βιοδείκτες είναι η μεσοθηλίνη, αντιγόνο διαφοροποίησης των μεσοθηλιακών κυττάρων που φυσιολογικά εκφράζεται στον υπεζωκότα, στο περιτόναιο και στο περικάρδιο[3,4].

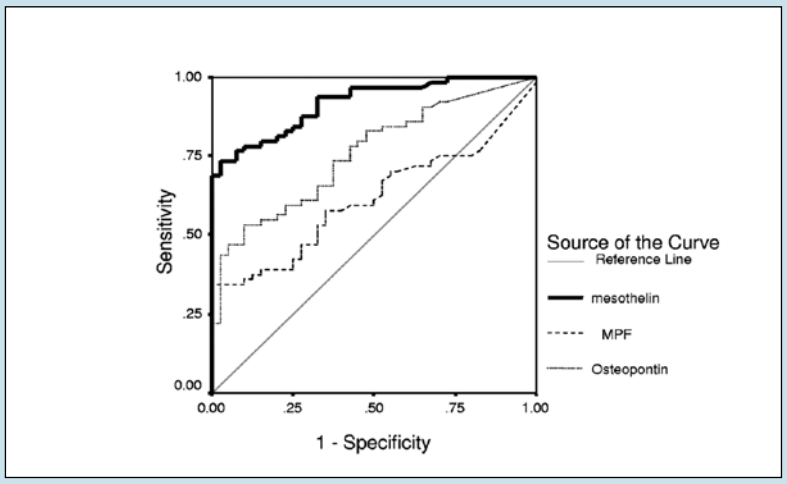
Ωστόσο, η μεσοθηλίνη εκφράζεται σε αρκετούς ανθρώπινους όγκους, συμπεριλαμβανομένων σχεδόν όλων των μεσοθηλιωμάτων και των παγκρεατικών αδενοκαρκινωμάτων, στο 70% των καρκίνων των ωοθηκών και στο 50% των αδενοκαρκινωμάτων του πνεύμονα[5-8]. Το γονίδιο της μεσοθηλίνης κωδικοποιεί 4 πρωτείνες:

1. Τον megakaryocyte potentiating factor (MPF), μια διαλυτή μορφή της πρωτεΐνης με δράση κυτταροκίνης, μεγέθους 32kDa.

2-3. Τη μεσοθηλίνη, 40 kDa, που είναι κυρίως πρωτεΐνη επιφάνειας φυσιολογικών μεσοθηλιακών κυττάρων (καθηλωμένη μέσω GPI δεσμού) αλλά ανευρίσκεται και σε διαλυτή μορφή. Η κύρια μορφή της είναι ο τύπος 1 που διαφέρει από τον τύπο 2 μόνο κατά 8 αμινοξέα.

4. Τη serum mesothelin-related protein (SMRP) που είναι διαλυτή μορφή πρωτείνης με μοναδικό C-terminal σε σχέση με τη μεσοθηλίνη.

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν αυξημένα επίπεδα τόσο της μεσοθηλίνης τύπου 1 όσο και της SMRP στον ορό ασθενών με μεσοθηλίωμα. Σε μία άλλη μέλετη ασθενών με προχωρημένο μεσοθηλίωμα, 51/56 ασθενείς παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα MPF στον ορό. Η μεσοθηλίνη ορού παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα (98%) για το μεσοθηλίωμα με ευαισθησία της τάξεως του 49% κατά τη διάγνωση και του 84% σε προχωρημένη νόσο. Εφ΄όσον λοιπόν μόνο το ήμισυ των ασθενών με μεσοθηλίωμα κατά τη διάγνωση παρουσιάζουν θετική μεσοθηλίνη στον ορό, δημιουργείται η ανάγκη επιπλέον βιοδεικτών ή συνδυασμού αυτών που θα αυξήσουν την ευαισθησία στα πρώιμα στάδια της νόσου. Η οστεοποντίνη είναι μία γλυκοφωσφοπρωτεΐνη των 44 kDa που παράγεται από πολλούς κυτταρικούς τύπους (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, των νεφρών και του δέρματος, νευρώνες, ενδοθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος) και παίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων και του εξωκυττάριου χώρου και στην κυτταρική μετανάστευση. Έχουν πε-



Εικόνα 4. *Καμπύλη ROC που παρουσιάζει την ακρίβεια των υπό έλεγχο βιο-δεικτών στη διάκριση όλων των ασθενών με μεσοθηλίωμα (n 66) από τους υγιείς και τους ασθενείς με καλοήθη υπεζωκοτική συλλογή (n 41).*

ριγραφεί υψηλά επίπεδα οστεοποντίνης στον ορό ασθενών με μελάνωμα και καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του στομάχου και των ωοθηκών, υποστηρίζοντας έτσι ένα πιθανό ρόλο της στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της κακοήθειας, στη διηθητικότητα και στις μεταστατικές ιδιότητες. Έχει αποδειχτεί ότι σε συνδυασμό με το Ca 125, η οστεοποντίνη είναι ένας χρήσιμος δείκτης αναγνώρισης των υποτροπών σε καρκίνο των ωοθηκών. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι τα επίπεδα οστεοποντίνης στον ορό ασθενών με μεσοθηλίωμα έχουν ευαισθησία 78% και ειδικότητα 85% σε σχέση με άτομα που έχουν έκθεση σε αμίαντο.

Όσον αφορά στη σύγκριση μεσοθηλίνης, οστεοποντίνης και MPF στον ορό ασθενών με μεσοθηλίωμα τα αποτελέσματα έρχονται από μια άλλη μελέτη των Creany J. et al, όπου τα επίπεδα ορού των 3 βιοδεικτών αναλύθηκαν σε ασθενείς με κακόηθες μεσοθηλίωμα, σε υγιή άτομα (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με έκθεση σε αμίαντο), σε ασθενείς με καλοήθεις πνευμονικές νόσους σχετιζόμενες με έκθεση σε αμίαντο, σε ασθενείς με μη κακοήθεις πλευριτικές συλλογές και τέλος σε ασθενείς με άλλες κακοήθειες (εικόνα 4).

Σε ένα επίπεδο ειδικότητας της τάξεως του 95% σε σχέση με υγιή άτομα και άτομα με καλοήθεις νόσους σχετιζόμενες με έκθεση σε αμίαντο, η ευαισθησία ήταν 34% για τον MPF, 47% για την οστεοποντίνη και 73% για τη μεσοθηλίνη. Επιπλέον, η οστεοποντίνη και ο MPF δεν ήταν σε θέση να διαχωρίσουν ασθενείς με μεσοθηλίωμα από ασθενείς με άλλες κακοήθειες ή με διιδρωματικές πλευριτικές συλλογές. Αντίθετα, τα επίπεδα ορού μεσοθηλίνης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με μεσοθηλίωμα σε σχέση με όλες τις κατηγορίες ατόμων που συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη. Επομένως, ο συνδυασμός των 3 βιοδεικτών δε δείχνει να αυξάνει τη διαγνωστική ακρίβεια του μεσοθηλιώματος σε σχέση με τη μεσοθηλίνη από μόνη της. Συμπερασματικά, η μεσοθηλίνη αντιπροσωπεύει σήμερα τον καλύτερο βιοδείκτη για τη διάγνωση του επιθηλιακού μεσοθηλιώματος. Νέοι δείκτες απαιτούνται ωστόσο για να βελτιώσουν την ευαισθησία στη διάγνωση του μεσοθηλιώματος και ενδεχομένως για πιθανή χρήση σε στρατηγικές ανίχνευσης (screening tests) σε ασθενείς με έκθεση σε αμίαντο. Η έρευνα στον τομέα αυτό συνεχίζεται εντατικά.

Μη επεμβατική διάγνωση της Υπεζωκοτικής Κακοήθειας

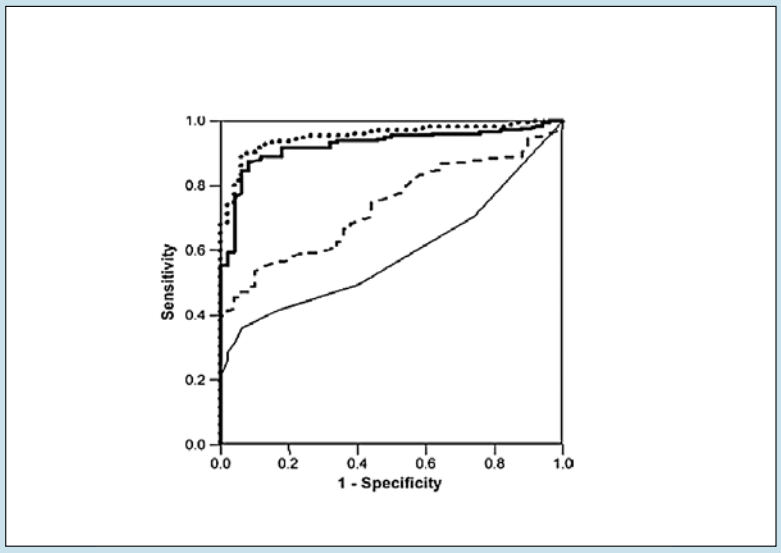
Ο ρόλος των καρκινικών δεικτών

Michel M. van den Heuvel, Catharina M. Korse, Johannes M.G. Bonfrer, Paul Baas.
Lung Cancer 2008; 59:350-354.

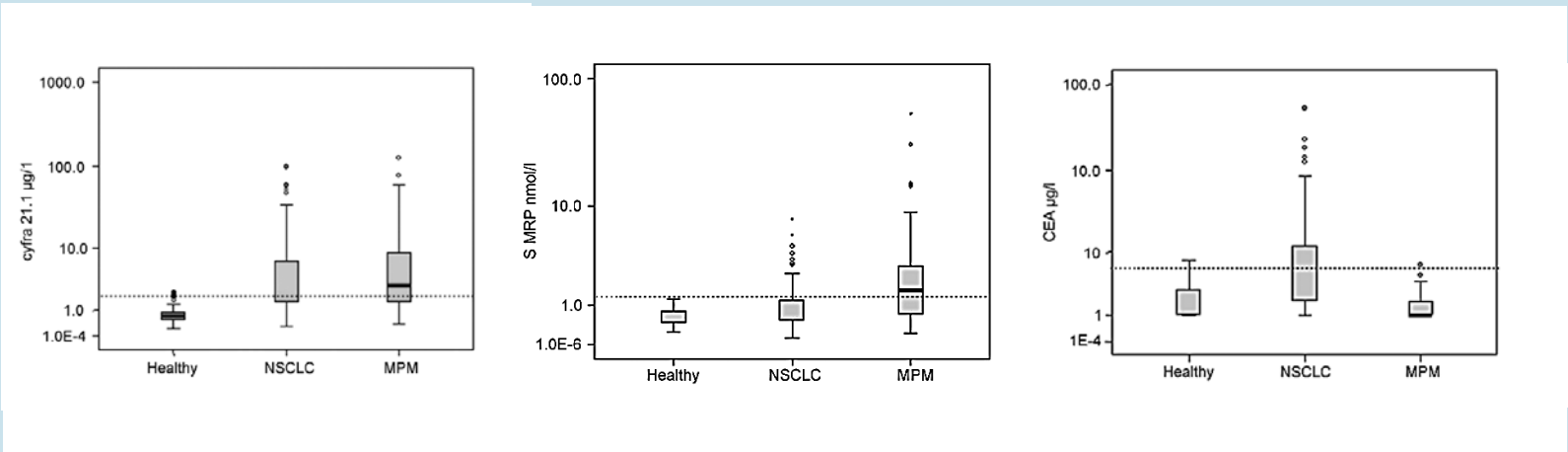
Απόδοση: ΝΙΚΗ ΓΙΑΝΝΙΟΥ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ αδενοκαρκινώματος και μεσοθηλιώματος μπορεί να είναι δύσκολη και συχνά η κυτταρολογική εξέταση δεν επαρκεί. Συχνά για τη διάγνωση απαιτούνται επεμβατικές μέθοδοι όπως τυφλή ή ανοιχτή βιοψία υπεζωκότα. Θα ήταν χρήσιμο να υπάρχουν μέθοδοι που θα επιτάχυναν τη διάγνωση και θα ξεχώριζαν εγκαίρως τους ασθενείς που θα χρειαζόντουσαν μια επεμβατική μέθοδο για τη διάγνωση. Οι καρκινικοί δείκτες θα μπορούσαν να αποδειχτούν χρήσιμοι σε αυτήν την κατεύθυνση.

Ο Cyfra 21,1 είναι μια δοκιμασία που προσδιορίζει την ύπαρξη κυτταροκερατινών, παραγόντων που βρίσκονται στο πλάσμα κατά την κυτταρική διαίρεση και τη γήρανση. Τα κομμάτια αυτά κυτταροκερατίνης είναι κυτταροπλασματικά νημάτια που εκφράζονται από επιθηλιακά και μεσοθηλιακά κύτταρα και από καρκίνους τέτοιων ιστών. Αυξημένα επίπεδα ανευρίσκονται σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες, όπως πνεύμονα, μαστού, παγκρέατος και υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα. Έχει φανεί ότι αυτοί οι δείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και ότι έχουν προγνωστική αξία για το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπε-



Εικόνα 5. *Καμπύλη ROC του CEA (——), Cyfra21.1 (▬▬), SMRP (------) και του συνδυασμού των 3 δεικτών (· · ·) για τη διάκριση υγιών από ασθενείς με μη μικροκυτταρικό Ca και μεσοθηλίωμα.*



Εικόνα 6. *Κατανομή των τιμών των καρκινικών δεικτών σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με ΜΜΚ, καρκίνο πνεύμονα και κακόηθες μεσοθηλίωμα. Τα παραλληλόγραμμα παρασιτούν τη διάμεση τιμή και τη διακύμανση, ενώ η στικτή γραμμή αντιπροσωπεύει την ανώτατη τιμή αναφοράς.*

ζωκότα (MPM). Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που χρησιμοποιείται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και για έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Χρησιμοποιείται στις κακοήθειες του υπεζωκότα για τη διαφοροδιάγνωση του μεσοθηλιώματος από άλλες αιτίες. Πρόσφατες δημοσιεύσεις για τη χρήση της serum mesothelin-related protein (SMPR) έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον για την καλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία που παρουσιάζει για το μεσοθηλίωμα. Η μεσοθηλίνη αποτελεί μέρος της ομάδας των πρωτεινών SMPR και έχει απομονωθεί σε κακοήθειες παγκρέατος, ωοθηκών και MPM. Ωστόσο, η αξία της στη διάγνωση της κακοήθους βλάβης του υπεζωκότα πρέπει ακόμη να διευκρινιστεί. Στην παρούσα μελέτη, ερευνήθηκε το αν η συνδυασμένη χρήση αυτών των καρκινικών δεικτών μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάκριση μεταξύ διαφορετικών τύπων κακοήθειας του θώρακα. Χρησιμοποιήθηκε ο ορός από ασθενείς με υπεζωκοτικές συλλογές ή μάζες από το εθνικό ογκολογικό κέντρο της Ολλανδίας. Σ' αυτούς συμπεριελήφθησαν όλα τα διαθέσιμα δείγματα ορού ασθενών με MPM από το 1994 μέχρι και το 2004. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοπημένη επιλογή 106 ασθενών με NSLC και 50 υγιών μαρτύρων. Στη μελέτη φάνηκε ότι οι SMRP, Cyfra 21,1 και CEA ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για κακοήθεια του θώρακα

Από την καμπύλη ROC (εικόνα 5), προκύπτει ότι η διάκριση ασθενών με κακοήθεια από τους υγιείς μάρτυρες γινόταν καλύτερα χρησιμοποιώντας και τους τρεις δείκτες (AUC 0,95, CI 0,93-0,98). Η AUC αυτού του συνδυασμού δείχνει μικρή αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση σε σχέση με το Cyfra 21,1 μόνο (AUC 0,92, CI 0,89-0,96,p=0,015). Η μεσοθηλίνη ιδιαίτερα αυξημένη στα μεσοθηλιώματα και ο CEA αυξημένος στα ΜΜΚ καρκινώματα του πνεύμονα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμοι στη διάκριση των δύο νοσημάτων σε αντίθεση με τον Cyfra 21,1 που όντας αυξημένος και στις δύο κακοήθεις νόσους δεν είχε καμιά διαφοροδιαγνωστική αξία (εικόνα 6).

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ότι η συνδυασμένη χρήση καρκινικών δεικτών αυξάνει την ευαισθησία στη διάγνωση της κακοήθους πλευρίτιδας, ενώ η συνδυασμένη μέτρηση του CEA και της μεσοθηλίνης (SMPR) στον ορό είναι πολύ χρήσιμη στη διάκριση μεταξύ μεσοθηλιώματος και NSLC.

Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι δείκτες όπως η οστεοποντίνη, το Ca125 και η Ca15-3 που θα πρέπει να δοκιμαστούν ώστε να βελτιωθούν περαιτέρω οι διαγνωστικές μας δυνατότητες προς αυτήν την κατεύθυνση.

Προγνωστική αξία της μεσοθηλίνης και άλλων δεικτών για το κακόηθες μεσοθηλίωμα

Roe OD, Creaney J, Lundgren S, Larsson E, Sandeck H, Boffetta P, Nilsen TI, Robinson B, Kjaerheim K.
Lung cancer 2008 Aug; 61(2):235-43.

Απόδοση: ΝΙΚΗ ΓΙΑΝΝΙΟΥ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Το μεσοθηλίωμα έχει μακρά λανθάνουσα περίοδο. Μπορεί να περάσουν 20-60 χρόνια μεταξύ της έκθεσης σε αμίαντο και της κλινικής εμφάνισης της νόσου. Είναι μια ανίατη νόσος, ωστόσο πρόσφατες χημειοθεραπευτικές μελέτες έχουν επιδείξει μικρή βελτίωση της επιβίωσης, ενώ είναι σε εξέλιξη διάφορες πολυπαρεμβατικές μελέτες.

Έχουν αναζητηθεί προγνωστικοί παράγοντες για το μεσοθηλίωμα, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση της νόσου και καθώς η αναγνώριση υποομάδων μπορεί να είναι βοηθητική στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών δοκιμών ειδικά σχεδιασμένων και στοχευμένων σχημάτων. Η καλή γενική κατάσταση, το νεαρό της ηλικίας, το θηλυκό γένος, το πρώιμο στάδιο του καρκίνου και ο επιθηλιακός τύπος του καρκίνου είναι ανάμεσα στους γενικά αποδεκτούς προγνωστικούς παράγοντες.

Πρόσφατα ένας καρκινικός βιοδείκτης, η διαλυτή πρωτεΐνη που συνδέεται με τη μεσοθηλίνη (SMPR), αναδείχτηκε ως ορολογικός δείκτης για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος με αναφερόμενη ευαισθησία της τάξεως του 83% και ειδικότητα 95%[23].

Οι Robinson και συνεργάτες κατέγραψαν αύξηση της SMPR1 5 χρόνια πριν από την κλινική εμφάνιση της νόσου σε άτομα με έκθεση σε αμίαντο και κάνουν την υπόθεση ότι η SMPR

μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο screening του μεσοθηλιώματος. Επιπλέον, η αυξημένη τιμή της SMPR στον ορό πρόσφατα έχει θεωρηθεί ως ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για το μεσοθηλίωμα. Άλλοι βιοδείκτες του ορού που είναι αυξημένοι στο μεσοθηλίωμα[27,28] είναι το CYFRA 21-1 και το καρκινικό αντιγόνο 125 (Ca125).

Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει αν η υψηλή τιμή μεσοθηλίνης του ορού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δοκιμασία πρώιμης ανίχνευσης του μεσοθηλιώματος μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους δύο δείκτες και αν οι δείκτες αυτοί έχουν κάποια προγνωστική αξία.

Αξιοποιήθηκε η τράπεζα πλάσματος Janus που περιλαμβάνει περίπου 455.000 δείγματα ορού από 334.000 Νορβηγούς δωρητές, με συστηματική συλλογή πλάσματος από το 1972 εως το 1992 και από το 1997 εως το 2004. Χάρη στη χρήση προσωπικού αριθμού ταυτότητας η τράπεζα πλάσματος ήταν συνδεδεμένη με το Cancer Registry Νορβηγίας και όσοι ανέπτυξαν μεσοθηλίωμα αναγνωρίστηκαν. Για κάθε τέτοια περίπτωση, επιλέχτηκαν 3 άτομα controls ελεύθερα από καρκίνο τη χρονιά της διάγνωσης, που να ταιριάζουν στην ηλικία, την περίοδο αιμοληψίας (+-6 μήνες), το γένος και την περιοχή προέλευσης.

Αναγνωρίστηκαν 47 περιπτώσεις μεσοθηλιώματος που είχαν διαθέσιμα αρχειοθετημένα στοιχεία πριν τη διάγνωση και καρκίνο που ταίριαζε στα συστηνόμενα κριτήρια για τη διάγνωση του μεσοθηλιώματος. Ο χρόνος μεταξύ της αιμοληψίας και του χρόνου διάγνωσης του μεσοθηλιώματος κυμαίνεται από 0,5 ως 30 χρόνια, με 26% των περιπτώσεων να έχουν καταγραφεί ως έκθεση σε αμίαντο, όλοι άντρες. Τα αποτελέσματα ήταν εντελώς αρνητικά. Όσον αφορά στους βιοδείκτες του πλάσματος, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των περιπτώσεων και των controls. Η έκφραση της μεσοθηλίνης εξετάστηκε και στις 47 περιπτώσεις μεσοθηλιώματος. Δεν υπήρχε καμιά συσχέτιση μεταξύ του βαθμού έκφρασης της μεσοθηλίνης στον καρκίνο και της συγκέντρωσης του SMPR πριν τη διάγνωση.

Οι καρκινικοί δείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση όταν η ιστολογική απάντηση είναι δύσκολη αλλά συνήθως δεν είναι αρκετά ευαίσθητοι ή ειδικοί για να στηρίξουν από μόνοι τους τη διάγνωση του καρκίνου. Μπορεί να είναι χρήσιμοι ως δείκτες για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, όταν είναι αυξημένοι από την αρχή της διάγνωσης.

Ο SMRP, ο Ca125 και ο CYFRA 21-1 δεν ήταν αυξημένοι σε προκλινικά δείγματα ορού που λήφθηκαν 1-30 χρόνια πριν τη διάγνωση του κακοήθους μεσοθηλιώματος και συνεπώς δεν δύνανται οι δείκτες αυτοί να χρησιμοποιηθούν ως screening tests. Πιθανόν νέες προοπτικές μελέτες να δώσουν πιο ενδιαφέροντα και οριστικά αποτελέσματα.

Επίσης η έκφραση μεσοθηλίνης στον όγκο και οι τιμές SMRP στο ορό δεν συσχετίζονταν στατιστικά.

Ανοσοθεραπεία του καρκίνου με στόχο τη Μεσοθηλίνη

(Mesothelin targeted cancer immunotherapy)

Hassana R, Ho M. Eur J Cancer 2008 January; 44(1):46-53.

Απόδοση: ΝΙΚΗ ΓΙΑΝΝΙΟΥ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΚΕΘ Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Η μικρού βαθμού έκφραση της μεσοθηλίνης στους υγιείς ιστούς από τη μια πλευρά και η μεγάλου βαθμού έκφρασή της σε διάφορες κακοήθειες στον άνθρωπο, την καθιστά ελκυστικό υποψήφιο για τη θεραπεία του καρκίνου. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν παράγοντες που είτε έχουν ως στόχο τη μεσοθηλίνη που βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων, είτε προκαλούν μια ανοσοποιητική αντίδραση εναντίον της. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι CAT-5001, MORAb-009 και CRS-207.

Ο SS1P (CAT-5001) είναι μια ανασυνδυαζόμενη ανοσοτοξίνη που αποτελείται από ένα αντιμεσοθηλίνη Fv αντίσωμα που συνδέεται σε μια εξοτοξίνη ψευδομονάδας που μεσολαβεί στη νέκρωση των κυττάρων. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η SS1P είναι κυτταροτοξική σε κυτταρικές σειρές που εκφράζουν τη μεσοθηλίνη και προκαλεί πλήρη υποστροφή των νεοπλασματικών τόπων που εκφράζουν μεσοθηλίνη σε nude ποντίκια. Επιπλέον η SS1P είναι κυτταροτοξική σε νεοπλασματικά κύτταρα που προέρχονται απ'ευθείας από ανθρώπους.

Πρόσφατες μελέτες έχουν εξετάσει την αντι-νεοπλασματική δράση της SS1P σε συνδυασμό με άκτινο- ή χημειοθεραπεία.Ο συνδυασμός χαμηλής ή υψηλής δόσης ακτινοβολίας και SS1P είχε στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης (2πλάσιο ή 3πλάσιο σε σχέση με τα κοντρόλ που είχαν λάβει μόνο ακτινοβολία ή μόνο SS1P). Επίσης, όταν συνδυάζεται η χημειοθεραπεία και η SS1P έχει διαπιστωθεί συνέργεια δράσης με αποτέλεσμα ύφεση μακράς διάρκειας.

Έχουν ολοκληρωθεί 2 μελέτες φάσης 1 για το SS1P, οι οποίες σχεδιάστηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε να ελέγξουν την ασφάλεια, τη μέγιστη δυνατή δόση (καλά ανεκτή) και τη φαρμακοκινητική του SS1P και χρησιμοποιήσαν 2 διαφορετικούς τρόπους χορήγησης SS1P, ενδοφλέβια bolus έγχυση μέσα σε 30' και συνεχή ενδοφλάβια έγχυση σε διάστημα 10 ημερών. Στην πρώτη μελέτη, από τους 34 ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία (20 με μεσοθηλίωμα, 12 με Ca ωοθηκών και 2 με καρκίνο παγκρέατος), οι 4 είχαν ελάχιστη ανταπόκριση και 19 είχαν σταθεροποίηση της νόσου περιλαμβάνοντας πλήρη υποχώρηση του ασκίτη σε 2 ασθενείς.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης απέδειξαν ότι μια ανοσοτοξίνη έναντι της μεσοθηλίνης είναι ασφαλής και έχει αντικαρκινική δράση σε ασθενείς που είναι σε βαριά κατάσταση. Πρόκειται να ξεκινήσουν μελέτες φάσης 2 για τη συνδυασμένη χρήση SS1P και χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση του μεσοθηλιώματος και του καρκίνου των ωοθηκών. Επιπλέον, έρευνα με στόχο τη χρήση της μεσοθηλίνης στη γονιδιακή θεραπεία και την ακτινοανοσοθεραπεία είναι σε διάφορα στάδια προκλινικών μελετών. IR