

Η σημασία του δείκτη cyto keratin fraction – CYFRA 21-1 στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μετά τη χειρουργική θεραπεία ή τη χημειοθεραπεία

Περίληψη

**Αθανάσιος Ζησιμόπουλος¹,
Κωνσταντίνος Στέλλος²,
Βανέα Παρμενοπούλου³,
Γεώργιος Πετράκης²,
Παναγιώτης
Θεοδωρακόπουλος⁴,
Νικόλαος Μπαζιώτης⁵,
Νικόλαος Θαλασσινός⁶**

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
2. Ιατρική Σχολή,
3. Τμήμα Μοριακής Βιολογίας
και Γενετικής και
4. Τμήμα Κοινωνικής Ιατρικής,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης, Αλεξανδρούπολη
5. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,
Νοσοκομείο Άγιος Σάββας,
Αθήνα
6. Θωρακοχειρουργική Κλινική,
Νοσοκομείο Παπαδημητρίου
Αθήνα.

★★★

Λέξεις ευρετηρίου: CYFRA 21 – Μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα – Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα – Αδενοκαρκίνωμα – Καρκίνωμα πλακώδες – Δείκτης CYFRA 21-1

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Δρ. Αθανάσιος Ζησιμόπουλος,
Ιατρικό Τμήμα Δημοκρίτειου
Πανεπιστήμιου Θράκης,
Αλεξανδρούπολη, ΤΚ 68100
Τηλ: 25510 76574,
6944911607,
Fax: 25510 30470,
E-mail: azissim@yahoo.gr

Υποβλήθηκε:

8 Ιανουαρίου, 2007

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:
27 Μαρτίου, 2007

Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ) είναι ο πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Ένα από τα σημαντικά προβλήματα στην παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα (ΚΠ) είναι η δυσκολία της πρώιμης ανίχνευσης της υποτροπίας της νόσου. Σε αυτό τον τομέα ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι καρκινικοί δείκτες. Ο δείκτης CYFRA 21-1 καθορίζει το τιμήμα της κυτταροκερατίνης 19 του ορού. Οι κυτταροκερατίνες, ειδικά το τιμήμα 19, είναι ειδικές επιθηλιακές πρωτεΐνες των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται σε ασθενείς με καρκινώματα. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας του CYFRA 21-1 του ορού σε ασθενείς με ΚΠ στην πρώιμη ανίχνευση της τυχόν υποτροπίας της νόσου και την έγκαιρη ανίχνευση των μεταστάσεων, μετά τη χειρουργική θεραπεία ή τη χημειοθεραπεία των ασθενών. Μελετήσαμε 96 διαδοχικούς κατά την προέλευσή τους σε εμάς ασθενείς, σε περίοδο δύο ετών. Οι 45 από αυτούς είχαν μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ), Ομάδα Α και οι 51 είχαν μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Από αυτούς οι 33 ασθενείς είχαν αδενοκαρκίνωμα, Ομάδα Β και οι 18 καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο Ομάδα Γ. Επιπλέον, μελετήθηκαν 52 υγιή άτομα για την εκτίμηση των επιπέδων αναφοράς του CYFRA 21-1. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ανοσοραδιομετρική μέθοδος IRMA. Το επίπεδο αναφοράς υπολογίστηκε σε 3,3 ng/ml με 96% ειδικότητα. Από τους 96 ασθενείς, οι 58 υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση ενώ οι υπόλοιποι 38 σε χημειοθεραπεία. Ως προς την εν γένει ευαισθησία της εξέτασης στις τιμές προ της θεραπείας στους διάφορους καρκίνους του πνεύμονα, δεν υπήρχε σαφής διαφορά στους ασθενείς με ΜΚΠ και στους ασθενείς με ΜΜΚΠ, ποσοστά ευαισθησίας 47% και 52% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με εκτεταμένη, μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο σταδίων IIIβ και IV με ΜΚΠ και ΜΜΚΠ, είχαν εντόνως αυξημένες τιμές του δείκτη σε σχέση με τους υγιείς ($P<0,001$) αλλά και σε σχέση με τους ασθενείς των σταδίων I, II και IIIa ($P<0,001$). Ασθενείς με ευμεγέθεις όγκους, ή με υποτροπή της νόσου, εμφάνισαν εντόνως αυξημένες τιμές του δείκτη ($P<0,001$). Αντίθετα, ένα μόνιμα μετά τη χειρουργική αφαίρεση της πρωτογενούς βλάβης, 28/58 ασθενείς εμφάνισαν πιώση των τιμών του δείκτη, ένδειξη ικανοποιητικού βαθμού εκτομής του όγκου. Από τους χειρουργημένους ασθενείς 35/58 εμφάνισαν υποτροπή της νόσου και απ' αυτούς οι 31/35 παρουσίασαν αύξηση των τιμών του δείκτη με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 95%. Από τους ανεγκείρητους ασθενείς υπό χημειοθεραπεία 24/38 εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου και απ' αυτούς οι 21 παρουσίασαν μεγάλη αύξηση των τιμών του δείκτη με ευαισθησία 89% και ειδικότητα 94%. Συμπερασματικά, το CYFRA 21-1 είναι χρήσιμο στην ανταπόκριση των ασθενών με ΚΠ στη χειρουργική θεραπεία και στη χημειοθεραπεία, αφού ακολουθεί τις μεταβολές του όγκου ή των μεταστάσεων αυτού.

Hell J Nucl Med 2007; 10(1): 62-66

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ) είναι ο πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως με 900.000 νέα περιστατικά κάθε χρόνο στους άντρες και 330.000 στις γυναίκες όντας συγχρόνως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο [1]. Στην Ελλάδα περίπου 4.000 άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από ΚΠ (WHO, GLOBOCAN 2002) [2]. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για ΚΠ είναι το κάπνισμα, η γενετική προδιάθεση, η επαφή με χρώμιο, αρσενικό, αμιάντο, η ακτινοβολία, η αιμοσφαιρική ρύπανση, το ραδόνιο κτλ. [3, 4]. Πάνω από το 99% των κακοήθων όγκων του πνεύμονα προέρχονται από το αναπνευστικό επιθήλιο και ορίζονται ως βρογχογενή καρκινώματα. Τα βρογχογενή καρκινώματα διαιρούνται στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΚΠ) και το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Το ΜΜΚΠ περιλαμβάνει τους παρακάτω υποτύπους: αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα που στο σύνολό τους αποτελούν το 80% όλων των κακοήθων όγκων του πνεύμονα [5]. Η χειρουργική εξαίρεση είναι η θεραπεία εκλογής για τα στάδια

I, II και IIIa του ΜΜΚΠ. Από τους ασθενείς που θα χειρουργηθούν τουλάχιστον το 50% θα υποτροπάσει ή θα παρουσιάσει απομακρυσμένες μεταστάσεις [3]. Για τα στάδια IIIb και IV της νόσου ενδέικνυται κημειοθεραπεία.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω ένα από τα σημαντικά προβλήματα στην παρακολούθηση των ασθενών με ΚΠ είναι η δυσκολία της πρώιμης ανίχνευσης της υποτροπής της νόσου τόσο μετά τη χειρουργική επέμβαση όσο και μετά τη κημειοθεραπεία. Αυτό το πρόβλημα οδήγησε στην αναζήτηση νέων διαγνωστικών μεθόδων που θα ήταν χρήσιμες στην έγκαιρη ανίχνευση της νόσου, στην παρακολούθηση της πορείας της καθώς και στην πρόγνωσή της. Σε αυτό τον τομέα ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν οι καρκινικοί δείκτες. Η συνεισφορά των καρκινικών δεικτών στην αρχική διάγνωση της νόσου είναι εν γένει μικρή [6, 7] αλλά θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμοι στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη χειρουργική θεραπεία ή την υποτροπή των ασθενών με ΚΠ [8].

Τα τελευταία χρόνια έχουν μελετηθεί διάφοροι καρκινικοί δείκτες συμπεριλαμβανομένων του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (cancer embryonic antigen), του αντιγόνου του πλακώδους καρκινώματος (squamous cell cancer antigen), της ειδικής νευρωνικής ενολάστης (neuro specific enolase) και του ιστικού πολυπεπτιδικού αντιγόνου (tissue polypeptide antigen). Εντούτοις μέχρι τώρα κανένας από τους δείκτες αυτούς δεν είναι πολύ ευαίσθητος ή ειδικός για την ανίχνευση της υποτροπής του ΚΠ [8-13]. Ο δείκτης CYFRA 21-1 (κυτταροκερατίνη 19) έχει χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση ασθενών με ΚΠ με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [14-15]. Οι κυτταροκερατίνες, ειδικά το τμήμα 19 του μορίου αυτών, είναι ειδικές επιθυλιακές πρωτεΐνες των οποίων τα επίπεδα αυξάνονται σε ασθενείς με καρκινώματα και σχετίζονται με τη διαφοροποίηση φυσιολογικών και παθολογικών ιστών [16-18].

Ο σκοπός της παρούστης μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η διαγνωστική και προγνωστική σημασία των επιπέδων του CYFRA 21-1 στον ορό ασθενών με ΜΚΠ και ΜΜΚΠ στην εκτίμηση των τιμών του δείκτη προ και μετά τη χειρουργική θεραπεία ή τη κημειοθεραπεία των ασθενών.

Ασθενείς και μέθοδοι

Κατά τη διάρκεια δύο ετών ερευνήσαμε διαδοχικώς 96 ασθενείς με ΚΠ, 68 άνδρες και 28 γυναίκες μέσης ηλικίας 64 ± 7 ετών και εύρος ηλικίας 38-71 ετών. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε ιστολογικά με ανοικτή βιοψία σε 28 ασθενείς ή με βρογχοαναρρόφηση σε 68 ασθενείς. Οι 45 από τους ασθενείς μας είχαν ΜΚΠ, 33 άνδρες και 12 γυναίκες (Ομάδα Α) και οι 51 είχαν ΜΜΚΠ, 35 άνδρες και 16 γυναίκες (Ομάδα Β). Η ομάδα ελέγχου συγκροτήθηκε από 52 υγείες αιμοδότες (37 άνδρες και 15 γυναίκες). Κατά την αρχική διάγνωση, οι ασθενείς με ΜΚΠ ευρίσκοντο στα εξής στάδια: I, 16 ασθενείς, II 12, IIIa 7 ασθενείς, IIIb 6 και IV 4 και αυτών με ΜΜΚΠ, στα εξής στάδια: I 10, II 12, IIIa 14, IIIb 8 και IV 7 αντίστοιχα. Από τους 71 ασθενείς των σταδίων I, II, IIIa αμφοτέρων των τύπων της νόσου, οι 58 υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση (πνευμονεκτομή, λοβεκτομή και τμηματεκτομή). Οι υπόλοιποι καθώς και οι 25 ασθενείς των σταδίων IIIb και IV αμφοτέρων των τύ-

πων της νόσου, υποβλήθηκαν σε κημειοθεραπεία Τα σχήματα περιελάμβαναν συνδυασμό ταξάνων με πλατίνα ή πλατίνας με ετοποσίδην. Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους υποβλήθηκαν σε απλή ακτινογραφία, υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία. Επίσης εκτιμήθηκαν το μέγεθος του καρκινικού όγκου και η έκταση της νόσου.

Ο προσδιορισμός των τιμών του CYFRA 21-1 στον ορό έγινε πριν και μετά από ένα μήνα στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση ή κημειοθεραπεία. Τα δείγματα με τους ορούς του CYFRA 21-1 αποθηκεύτηκαν στους -20°C , θερμοκρασία που διασφαλίζει ικανοποιητικά τη σταθερότητά τους μέχρι την εξέτασή τους. Για να προσδιοριστούν τα επίπεδα του δείκτη στον ορό των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η ανοσοραδιομετρική μέθοδος immuno radiometric assay (IRMA) σταθερής φάσης διπλού εντοπισμού (Cis International, France). Η κυτταροκερατίνη 19 εντοπίστηκε από δύο μονοκλωνικά αντισώματα το KS 19-1 και το BM 19-21 από ανοσοποίηση ποντικού με MCF 7 κύτταρα. Και τα δύο αντισώματα είναι IgG ανοσοσφαιρίνες. Το KS 19-1, ευρίσκεται σε στερεά φάση, ενώ το BM 19-21 είναι επισημασμένο με ιώδιο-125 (^{125}I) [17, 18].

Στατιστική ανάλυση

Έγινε test κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov και τα δεδομένα αναλύθηκαν βάσει του Mann-Whitney U-test και του Kruskal-Wallis test για να εκτιμηθούν οι διαφορές των τιμών του CYFRA 21-1 ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες ομάδες ασθενών αντίστοιχα. Η ανάλυση πολλαπλών συγκρίσεων έγινε με Mann-Whitney U-test. Το χ^2 test χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στης μεταβλητές των διάφορων κατηγοριών, ενώ υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος και το 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης. Θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές οι τιμές με $P < 0,001$.

Αποτελέσματα

Οι τιμές αναφοράς για το CYFRA 21-1 που προσδιορίστηκαν από την ομάδα ελέγχου ήταν $3,3 \text{ ng/ml}$ με ευαίσθηση 95%. Τα επίπεδα αναφοράς συμφωνούν με τα διεθνώς αναφερόμενα επίπεδα [15, 19].

Τα επίπεδα του CYFRA 21-1 στην ομάδα ελέγχου, στους ασθενείς με ΜΚΠ και στους ασθενείς με ΜΜΚΠ προ της θεραπείας αναφέρονται στον Πίνακα 1. Υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα του CYFRA 21-1 ανάμεσα στης παραπάνω δύο Ομάδες και την Ομάδα ελέγχου ($P < 0,001$) (Πίν. 1). Επιπλέον τα επίπεδα του CYFRA 21-1 ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ΜΜΚΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΜΚΠ ($P < 0,001$) (Σχ. 1). Στους Πίνακες 2 και 3 αναφέρονται οι μέσες τιμές και το εύρος των τιμών του δείκτη CYFRA 21-1 στα διάφορα στάδια στους ασθενείς με ΜΜΚΠ και με ΜΚΠ προ της θεραπείας. Οι τιμές αυτές και για τα ως άνω στάδια παρουσιάζουν διαφορές.

Η ευαίσθηση του CYFRA 21-1 στις προ της θεραπείας τιμές ήταν 52% για τους ασθενείς με ΜΜΚΠ (27/51) και 47% για τους ασθενείς με ΜΚΠ (21/45). Είναι αξιοσημείωτο ότι 38 από τους 58 ασθενείς που χειρουργήθηκαν είχαν υψηλά πρ

Πίνακας 1. Επίπεδα CYFRA 21-1 και θετικές τιμές στις τρεις ομάδες προ της θεραπευτικής αγωγής

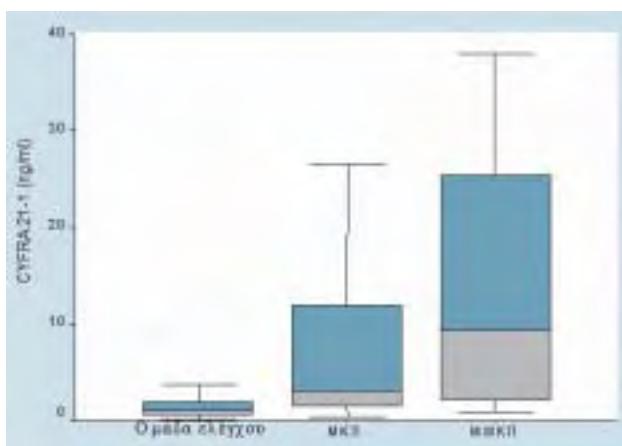
	Τιμές CYFRA 21-1 (ng/ml) Μέση τιμή ± SD, (εύρος τιμών)	Θετικές τιμές του CYFRA21-1 (% των ασθενών)
Ομάδα ελέγχου	0,95±0,6 (0,10-4,10)	---
ΜΚΠ	3,0±1,3 (0,40-47,20)	46,7% (21/45)
ΜΜΚΠ	9,4±2,6 (0,80-58,60)	52,9% (27/51)

ΜΚΠ: μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
ΜΜΚΠ: μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Πίνακας 3. Επίπεδα CYFRA 21-1 και θετικές τιμές σε ασθενείς με ΜΚΠ προ της θεραπείας ανάλογα με το κλινικό στάδιο

Στάδια	Τιμές CYFRA 21-1 (ng/ml) Μέση τιμή ± SD, (εύρος τιμών)	Θετικές τιμές του CYFRA21-1 (% των ασθενών)
I	1,95±0,4 (0,4-7,9)	25,0% (4/16)
II	2,0±0,9 (0,6-11,5)	44,4% (4/9)
IIIa	8,9 ±1,6 (1,1-35,2)	60,0% (6/10)
IIIb	16,5±2,5 (1,0-39,2)	66,7% (4/6)
IV	21,8±4,5 (2,10-58,60)	75,0% (3/4)

ΜΚΠ: μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα



Σχήμα 1. Επίπεδα CYFRA 21-1 στις τρεις ομάδες μελέτης προ της θεραπείας. Τιμές ΜΚΠ και ΜΜΚΠ υψηλότερες έναντι αυτών της ομάδας ελέγχου ($P < 0,001$). Τιμές ΜΜΚΠ υψηλότερες έναντι των τιμών του ΜΚΠ ($P < 0,001$). Kruskal-Wallis test

εγχειρητικά επίπεδα τιμών και οι υπόλοιποι φυσιολογικά ή χαμηλά. Σε αιμοληψία ένα μόνο μετά τη χειρουργική επέμβαση, 28 ασθενείς παρουσίασαν ελάττωση των επιπέδων του CYFRA 21-1 ενώ 10 παρουσίασαν μικρή αύξηση των τιμών εύρημα που μπορεί να αποδοθεί σε ατελή εξαίρεση του όγκου.

Από τους χειρουργημένους ασθενείς, 35 εμφάνισαν υποτροπή. Απ' αυτούς 31 παρουσίασαν πολύ αυξημένα επίπεδα τιμών του CYFRA 21-1 με ευαισθησία 92% και ειδικότητα 95% (Πιν. 4). Από τους 38 μη χειρουργήσιμους ασθενείς οι 24 παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου με απομακρυσμένες μεταστά-

Πίνακας 2. Επίπεδα CYFRA 21-1 και θετικές τιμές σε ασθενείς με ΜΜΚΠ προ της θεραπείας ανάλογα με το κλινικό στάδιο

Στάδια	Τιμές CYFRA 21-1 (ng/ml) Μέση τιμή ± SD, (εύρος τιμών)	Θετικές τιμές του CYFRA21-1 (% των ασθενών)
I	2,25 (0,90-12,40)	25,0 % (2/8)
II	2,10 (0,80-25,80)	36,4 % (4/11)
IIIa	18,05 (1,80-41,60)	64,3 % (9/14)
IIIb	25,55 (1,80-41,50)	70,0 % (7/10)
IV	26,45 (2,10-58,60)	75,0 % (6/8)

ΜΜΚΠ: μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Πίνακας 4. Επίπεδα CYFRA 21-1 και θετικές τιμές, ένα μόνο μετά τη χειρουργική θεραπεία ή τη χημειοθεραπεία

Τιμές CYFRA 21-1 (ng/ml) Μέση τιμή ± SD, (εύρος τιμών)	Θετικές τιμές του CYFRA21-1 (% των ασθενών)	Ευαισθησία
Χειρουργική Θεραπεία	Ασθενείς με υποτροπή 35/58 18,5±5,4 (0,30-39,70)	31/35 (88%) 94%
Χημειοθεραπεία	Ασθενείς με υποτροπή 24/38 29,4±8,6 (0,80-45,80)	21/24 (87%) 89%

σεις Αρ' αυτούς οι 21 παρουσίασαν επίσης πολύ αυξημένα επίπεδα τιμών του CYFRA 21-1 με ευαισθησία 89% και ειδικότητα 94%. Οι υπόλοιποι 14 εμφάνισαν ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία με πτώση των τιμών του δείκτη (Πιν. 4).

Συζήτηση

Σε 28 χειρουργημένους ασθενείς παρατηρήσαμε σημαντική ελάττωση των επιπέδων του CYFRA 21-1 στον ορό μετά τη ριζική χειρουργική επέμβαση ($P < 0,001$) γεγονός που δείχνει ότι το CYFRA 21-1 θα μπορούσε να θεωρηθεί ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία, ευρήματα που συμφωνούν με αυτά της κλινικής εικόνας των ασθενών και της διεθνούς βιβλιογραφίας [14, 20- 23].

Δεκατέσσερις ασθενείς μας που εμφάνισαν ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία παρουσίασαν χαμηλές τιμές του δείκτη. Άλλοι συγγραφείς που συνέκριναν τις τιμές του δείκτη σε 58 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ πρό και μετά τη χημειοθεραπεία παρατήρησαν πτώση των τιμών του δείκτη μετά από ένα κύκλο χημειοθεραπείας στο 27% των ασθενών οι οποίοι απάντησαν στη χημειοθεραπεία και αύξηση των τιμών του δείκτη σε όσους δεν απάντησαν [24].

Άλλοι συγγραφείς παρατήρησαν προ της θεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ υψηλές τιμές του CYFRA 21-1 στο 47,8% και επίσης πολύ αυξημένες τιμές σε προχωρημένα στάδια της νόσου σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία [25]. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν πτώση των τιμών του δείκτη σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σε ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία σε ποσοστό 74 % ΚΠ [25-28]. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα καταδεικνύουν την ισχυρή συσχέτιση των

επιπέδων του CYFRA 21-1 και την έκταση της νόσου. Γι' αυτό το λόγο το CYFRA 21-1 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει την υποτροπή της νόσου. Άλλοι συγγραφείς ανάφεραν υψηλές τιμές του δείκτη σε ασθενείς με μεταστάσεις, 59% ενώ μικρότερες τιμές σε ασθενείς με τοπική υποτροπή 33,7% [28, 29].

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσης εργασίας, ο δείκτης CYFRA 21-1 προ της θεραπείας έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στο ΜΜΚΠ από ότι στο ΜΚΠ ($P<0,001$). Το CYFRA 21-1 είναι χρήσιμος δείκτης κατά την παρακολούθηση των ασθενών με ΚΠ μετά τη κειμουργική θεραπεία ή και τη κημειοθεραπεία καθώς και στον έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπεία με ευαισθησία 92% και 89%, και ειδικότητα 95% και 94% αντίστοιχα.

Βιβλιογραφία

- Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG. Cancer of the lung. Non-small cell lung cancer. In: *Cancer-Principles & Practice of Oncology*. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. 4th edn. Lippincott Co., Philadelphia, 1993; 673-723.
- Eble J, Santer G, Epstein J et al. World Health Organization. *Classification of Tumors*. IARC Press: Lyon 2004 ; 832: 2385-2389.
- Hespanhol V, Queiroga H, Magalhaes A et al. Survival predictors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 13: 253-267.
- Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 105-127.
- Mountain CF, Carr DT, Anderson WA et al. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1974; 120: 130-138.
- Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM et al. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 2389-2396.
- Mountain CF. New prognostic factors in lung cancer. Biologic prophets of cancer cell aggression. *Chest* 1995; 108: 246-254.
- Muller GF, Marshall RJ, Cooper EH et al. The role of serum tumor markers to aid the selection of lung cancer patients for surgery and assessment of prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 12: 1461-1433.
- Niklinski J, Furman M. Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 129-138.
- Cooper EH, Splinter TA, Brown DA et al. Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1985; 52: 333-338.
- Vincent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer*. 1979; 44: 685-691.
- Burghuber OC, Worfka B, Schernthaner G et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1386-1390.
- Buccheri GF, Ferrigno D, Sartoris AM et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Superiority of tissue polypeptide antigen to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigenic determinant 19-9. *Cancer*. 1987; 60: 42-50.
- Kulpa J, Wojcik E, Reinfuss M et al. Carcinoembryonic antigen, Squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1 and neuron specific enolase in squamous cell cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-1937.
- Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H et al. CYFRA 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 707-713.
- Staciuk P, Purkis P, Leightel I. Kettarin 19. Predicted amino-acid sequence and broad tissue distribution suggest it evolved from keratinocyte keratins. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1989; 92: 707-716.
- Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D. Clinical equivalence of two cytokeratin markers in non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 124: 622-632.
- Moll R. Cytokeratins in the histological diagnosis of malignant tumors. Review *Int J Biol Markers*. 1994; 9: 63-69.
- Rastel D, Ramaoli A, Cornillie F et al. CYFRA 21-1, a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. CYFRA 21-1 Multicentre Study Group. *Eur J Cancer* 1994; 30: 601-606.
- Barlesi F, Gimenez C, Torre JP et al. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non small cell lung cancer. *Respir. Med.* 2004; 98: 357-362.
- Yeh JJ, Lin FY, Hsu WH et al. Monitoring cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1). Serum levels for early prediction of recurrence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the lung after surgical resection. *Lung* 2002; 180: 273-279.
- Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC et al. Cytokeratin fragment 19 and squamous cell carcinoma antigen for early prediction of recurrence of squamous cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 241-243.
- Kao CH, Hsieh JF, Ho YJ et al. Cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) and carcinoembryonic antigen for early prediction of recurrence of lung adenocarcinoma. *Lung* 1999; 177: 333-337.
- Vollmer RT, Govindan R, Graziano SL et al. Serum CYFRA 21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: An early measure of response. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 1728-1733.
- Van der Gaast A, Schoenmakers CH, Kok TC et al. Evaluation of a new tumour marker in patients with non-small-cell lung cancer: Cyfra 21-1. *Br J Cancer* 1994; 69: 525-528.
- Wieskopf B, Demangeat C, Purohit A et al. 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.
- Niklinski J, Furman M, Burzykowski J et al. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. *Brit J of Cancer* 1996; 74: 956-960.
- Grenier J, Pujol JL, Guilleux F et al. Cyfra 21-1, a new marker of lung cancer. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 471-476.
- Molina R, Aquisti C, Filella X et al. Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in malignant and non malignant diseases. *Tumour Biol*. 1994; 15: 318-325.

Research Paper

The importance of the tumor marker CYFRA 21-1 in patients with lung cancer after surgery or chemotherapy

Athanasiou Zisisopoulos, Konstantinos Stellos,
Vanesa Permenopoulou, Georgios Petrakis,
Panagiotis Theodorakopoulos, Nikolaos Baziotis,
Nikolaos Thalassinos

Abstract

Lung cancer is the most common cancer worldwide with 900,000 new cases each year in men and 330,000 in women, being also the major cause of death from cancer. In Greece about 4,000 persons die every year due to lung carcinoma. One of the major problems in the follow up of these patients is the difficulty of early detection of recurrent disease. Tumor markers are of particular interest in this respect. Cytokeratines, especially fragment 19, are specified epithelial tissue-proteins that show increased levels in patients with carcinomas. CYFRA 21-1 assays determine the serum cytokeratin 19 fragment. The aim of our study was to evaluate the importance of serum CYFRA 21-1 studied by immunoradiometric assay in patients with various types of lung cancer after surgery or chemotherapy. Ninety-six consecutive patients were studied during a two years period. Forty-five of them had small cell lung cancer (SCLC) and 51 had non-small cell lung cancer (NSCLC). Moreover, 52 healthy individuals were studied to estimate the cut off value of CYFRA 21-1. Increased serum levels of the marker were found in patients with lung

cancer compared to controls ($P<0.001$). The cut off value was estimated as 3.3 ng/ml with 96% specificity. Before the treatment there was no difference in the sensitivity of CYFRA 21-1 for patients with SCLC (21/45 patients had increased CYFRA 21-1 levels, 47%) and for patients with NSCLC (27/51 had increased levels, 52%). Also, before treatment there was a higher sensitivity in NSCLC than in SCLC and especially in SCC among other histotypes of NSCLC when different stages of the disease were compared. Patients with extended disease, metastatic or recurrent disease had also more increased levels of the marker ($P<0.001$). One month after surgical ablation of the primary lung lesion, 28/58 patients showed a drop in the levels of the marker as an indication of the tumor ablation. From the 58 operated patients 35 relapsed and 31/35 showed an increase in CYFRA-21-1 levels with a sensitivity of 92% and specificity of 95%. From the 38 patients that underwent chemotherapy treatment, 24 had a deprivations of the disease and 21/24 had a

great increase of serum CYFRA 21-1 with a sensitivity of 89% and specificity of 94%. *In conclusion*, CYFRA 21-1 is a useful tumor marker before and after surgical treatment in lung cancer.

Hell J Nucl Med 2007; 10(1): 62-66

Keywords: CYFRA 21-1 – Lung cancer types – Cytokeratines – Post surgery – Post chemotherapy

Correspondence address:

Dr. Athanasios Zissimopoulos, Medical School of Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece, PC 68100. Tel. +302551076574, +306977911607, Fax. +3025510 77470. E mail: azissim@yahoo.gr

Received: 8 January, 2007

Accepted revised: 27 March, 2007



Ενημερωτικό Σημείωμα

Τα νομικά επακόλουθα από τη μη συναίνεση του ασθενούς, Ελληνικό και Ευρωπαϊκό δίκαιο

Στις 28 Μαρτίου του 2007 στην αίθουσα της Ιατρικής Εταιρίας Θεσσαλονίκης έγιναν ενδιαφέρουσες ομιλίες από διατρεπείς νομικούς και δικαστικούς λειτουργούς σχετικά με το θέμα: "Η ενημέρωση και η συναίνεση του ασθενούς. Νομικά προβλήματα". Για την ειδικότητα μας η προφορική ενημέρωση του ασθενούς που εξετάζεται με τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής είναι απαραίτητη πριν από κάθε εξέταση. Ιδιαίτερα πριν από τη θεραπεία με ραδιοφάρμακα, μετά την προφορική πρέπει να ακολουθήσει και η γραπτή συναίνεση του ασθενούς. Όταν δεν ενημερώνεται και δεν συναινεί ο ασθενής ή ο εξεταζόμενος, ο γιατρός διαπράττει την "παράβαση της προσβολής της προσωπικότητας" του ασθενή και σε περίπτωση θεραπείας με ραδιοφάρμακα ο ιατρός διαπράττει το "παράνομο της εφαρμογής εξωτερικής βλάβης".

Στην περίπτωση που από την εξέταση ή το πιθανότερο από τη θεραπεία προκύψουν τυχόν επιπλοκές, ο ιατρός μπορεί να κατηγορηθεί και να του ζητηθούν αστικές ή και ποινικές ευθύνες.

Ο ασθενής εφ' όσον υπέστη κάποια μη προβλεφθείσα και μη αναμενόμενη από τη φύση της θεραπείας βλάβη, μπορεί να ζητήσει από τον ιατρό αστική αποζημίωση ή και ποινική ευθύνη είτε έχει δώσει αρχικά, είτε όχι τη συναίνεσή του. Οι αστικές ευθύνες αφορούν όπως είναι γνωστό χρηματική αποζημίωση.

Εάν ο ασθενής δε διαθέτει την ικανότητα για συναίνεση τότε η εξέταση ή η θεραπεία αναβάλλεται μέχρι να ληφθεί η συναίνεση αυτή από τους οικείους του ασθενή.

Φ.Κ.Γ.

Πληροφοριακό Σημείωμα

Το ΔΣ της Ελληνικής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής σας γνωρίζει ότι μεταξύ άλλων, στο Άρθρο 26, παράργ. 5 του Νόμου Πλαισίου που ψηφίστηκε πρόσφατα από τη Βουλή περιλαμβάνονται οι ακόλουθες διατάξεις: 5. α) Το πρώτο εδάφιο της παραγράφου 18 του άρθρου 45 του ν. 1268/1982 αντικαθίσταται ως εξής: «Η Σύγκλητος ειδικής σύνθεσης, ύστερα από πρόταση τριών τουλάχιστον μελών Δ.Ε.Π. του οικείου Α.Ε.Ι. απονέμει τον τίτλο του Ομότιμου Καθηγητή σε όσα μέλη Δ.Ε.Π. της βαθμίδας του Καθηγητή εξέρχονται της υπηρεσίας, συνεκτιμώντας το έργο και την προσφορά τους...»

β) Η παράγραφος 5 του άρθρου 45 του ν. 2413/1996 (ΦΕΚ 124 Α') αντικαθίσταται ως εξής: «5. Μέλη Δ.Ε.Π. των Α.Ε.Ι. που αποχωρούν λόγω συμπληρώσεως του ορίου ηλικίας, διατηρούν την ιδιότητα του μελούς τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής υποψηφίων διδακτόρων, την ιδιότητα του επιβλέποντος καθηγητή και την ιδιότητα μελους επιταμελούς εξεταστικής επιτροπής για τελική αξιολόγηση και κρίση διδα-

κτορικών διατριβών, τις οποίες έχουν πριν την αποχώρησή τους. Διατρούν επίσης τις θέσεις σε διοικητικά συμβούλια Ν.Π.Δ.Δ. ή σε κάθε είδους επιτροπές, στις οποίες είχαν διορισθεί ως μέλη Δ.Ε.Π. πριν την αποχώρησή τους, συνεχίζουν να συμμετέχουν σε όσα ερευνητικά προγράμματα συμμετείχαν πριν από αυτή και μπορούν να ορίζονται μέλη εισιτηρικών επιτροπών για την κρίση μελών Δ.Ε.Π.. Τέλος μπορούν να παραδίουν μεταπτυχιακά μαθήματα και να διδάσκουν σε ίνστιτούτα δια βίου εκπαίδευσης».

Όπως πληροφορηθήκαμε, οι παραπάνω διατάξεις που συμβάλλουν στην καλύτερη συνέργασία των καταξιωμένων φορέων του Α.Π.Θ. και ενισχύουν τη διδακτική και ερευνητική προσφορά των μελών της πανεπιστημιακής κοινότητας, επετεύχθησαν χάρις την αποφασιστική βοήθεια του Προέδρου της Επιτροπής Μορφωτικών Υποθέσεων της Βουλής, πρώην Υφυπουργόυ Παιδείας, πυρηνικού ιατρού καθηγητού του Α.Π.Θ. κ. Αναστάσιου Σπηλιόπουλου τον οποίο και ευχαριστούμε.