

## Καρκινικοί δείκτες: υπερεκτιμούνται, τρομοκρατούν, παραπλανούν...

### Τι πραγματικά ισχύει;

Μανόλης Μούστος  
Ιατρός Βιοπαθολόγος  
Ανοσολογικό Τμήμα ΒΓΝΗ

Στις Δυτικές κοινωνίες, ο καρκίνος προκαλεί έναν στους πέντε θανάτους. Εκατομμύρια δολάρια δαπανώνται ετησίως στην έρευνα για να βελτιωθούν οι διαγνωστικές και οι θεραπευτικές μέθοδοι που σχετίζονται με την νεοπλασματική νόσο ενώ σχεδόν κάθε οικογένεια έχει και από ένα τέτοιο περιστατικό στο πολύ άμεσο περιβάλλον της. Ο καρκίνος προκαλεί φόβο και δέος στους ασθενείς, στους συγγενείς, στους οικείους τους αλλά και σε κάθε άνθρωπο που φροντίζει για την υγεία του.

Οι καρκινικοί δείκτες συνιστούν μία εξέταση που βοηθάει κυρίως στην παρακολούθηση και στον έλεγχο της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο. Ωστόσο, πολλές φορές χρησιμοποιούνται λανθασμένα με αποτέλεσμα να παραπλανούν και να τρομοκρατούν ασθενείς και μη. Όμως, τι πραγματικά ισχύει για τους καρκινικούς δείκτες;

- ✓ Καρκινικός δείκτης είναι οποιαδήποτε ουσία μπορεί να συσχετιστεί με την παρουσία ή την εξέλιξη ενός όγκου. Στην πράξη, το κλινικό βιοχημικό εργαστήριο μετρά δείκτες που υπάρχουν στο αίμα, αν και ο όρος “καρκινικοί δείκτες” μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για ουσίες που βρίσκονται στην επιφάνεια ή στο εσωτερικό μονιμοποιηθέντων κυττάρων σε ιστολογικές τομές με κρουτόμο.
- ✓ Ο καρκινικός δείκτης του πλάσματος εκκρίνεται ή απελευθερώνεται από τα κύτταρα του όγκου. **ΠΡΟΣΟΧΗ: οι καρκινικοί δείκτες δεν είναι υποχρεωτικά προϊόντα μόνο κακοηθών κυττάρων, αλλά μπορεί απλώς να παράγονται από τον όγκο σε μεγαλύτερες ποσότητες απ’ ό,τι στα φυσιολογικά κύτταρα.**

Οι καρκινικοί δείκτες μπορεί να είναι:

**ορμόνες**, όπως η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) που εκκρίνεται από το χοριοκαρκίνωμα

**ένζυμα**, όπως το προστατικό ειδικό αντιγόνο (PSA) στον καρκίνο του προστάτη

**αντιγόνα όγκων**, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) στο ορθοκολικό καρκίνωμα

### Χρήση καρκινικών δεικτών

- Χρησιμοποιούνται κυρίως για τον έλεγχο της θεραπείας και την παρακολούθηση των ασθενών με νεοπλασματική νόσο.

Πολλές φορές, θα ζητηθεί ένας δείκτης αφού πρώτα έχει γίνει ήδη η διάγνωση του καρκίνου ή έχει ήδη τεθεί πολύ σοβαρά η υποψία για έναν καρκίνο. *Γιατί συμβαίνει αυτό;*

Οι καρκινικοί δείκτες χρησιμεύουν κυρίως στον έλεγχο της θεραπείας και την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο και όχι στην διάγνωση. **Συνεπώς, η μέτρηση της τιμής ενός δείκτη σε έναν ασθενή που έχει ήδη διαγνωστεί με καρκίνο αποσκοπεί στο να καθοριστεί μία τιμή αναφοράς του δείκτη για τον συγκεκριμένο ασθενή.** Μετά την θεραπεία (χειρουργική εκτομή, φαρμακευτική αντιμετώπιση, ακτινοβολία κλπ) ακολουθούν τακτικές μετρήσεις του ίδιου δείκτη. Η μείωση της τιμής του δείκτη είναι ένδειξη επιτυχίας της θεραπείας ενώ η αύξηση μπορεί να σημαίνει υποτροπή.



*Ο ρόλος των καρκινικών δεικτών στην διάγνωση του καρκίνου είναι επικουρικός. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης δεν αρκούν οι καρκινικοί δείκτες αλλά απαιτείται πάντα η συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας, των ακτινολογικών ευρημάτων, τα αποτελέσματα της βιοψίας κλπ*

- Για να χρησιμοποιηθούν ως **προγνωστικοί δείκτες**, θα πρέπει η συγκέντρωση του δείκτη να αντανakλά τη μάζα του όγκου. Τέτοια παραδείγματα είναι η **χοριακή γοναδοτροπίνη** και η **α-φетоπρωτεΐνη** στο ορχικό τεράτωμα.
- **Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για προληπτικό έλεγχο κακοήθειας**. Εξαιρείται το **PSA** που έχει προγνωστικό ρόλο σε συνδυασμό με συγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις και το **CA 125** για τον καρκίνο των ωοθηκών καθώς αυτός ο τύπος καρκίνου εμφανίζει οικογενή επίπτωση.

*Ας δούμε μερικούς κλινικά χρήσιμους καρκινικούς δείκτες...*

### **A-φетоπρωτεΐνη, AFP:**

Συντίθεται κυρίως στον λεκιθικό σάκο αλλά και στο εμβρυικό ήπαρ και στο έντερο. Θα αυξηθεί φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη. **Είναι πολύτιμος δείκτης για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και το τεράτωμα όρχεως.**

- Το **ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα** είναι ένας σπάνιος όγκος. Εδώ, η α-φетоπρωτεΐνη έχει μικρή διαγνωστική αξία. Όμως, **θα χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο ομάδων ασθενών που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για να αναπτύξουν αυτόν τον τύπο καρκίνου**. Τέτοιες ομάδες είναι οι ασθενείς με κίρρωση, με ιό της ηπατίτιδας Β ή με αιμοχρωμάτωση που μπορεί να προκληθεί πχ από πολλαπλές μεταγγίσεις σε θαλασσαιμικούς. Σε ιστολογικά πιστοποιημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, διαδοχικές μετρήσεις της AFP θα βοηθήσουν στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στην θεραπεία. Τα επίπεδα της AFP θα ανέβουν και σε άλλους κοιλιακούς όγκους.
- Σε ασθενείς με διαγνωσμένο **τεράτωμα όρχεως** θα χρησιμοποιηθεί μαζί με την **χοριακή γοναδοτροπίνη** για την πρόγνωση, την σταδιοποίηση της νόσου και την παρακολούθηση της θεραπείας. Πολύ υψηλή συγκέντρωση του δείκτη σχετίζεται με μεγάλο φόρτο όγκου και κακή πρόγνωση. Ταχεία πτώση στο φυσιολογικό μετά από ορχεκτομή σημαίνει ότι η ασθένεια περιορίζεται στους όρχεις.



*Εκτός των παραπάνω, η AFP θα βρεθεί αυξημένη και στην κίρρωση αλλά και σε διάφορες ηπατοπάθειες.*

### **Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, CEA:**

Θα βρεθεί αυξημένο στο 60% των ασθενών με **καρκίνο του κόλου και του ορθού** και πιο συχνά σε προχωρημένες καταστάσεις (ηπατικές μεταστάσεις). Μετά την χειρουργική αφαίρεση του όγκου αναμένεται πτώση της συγκέντρωσης του CEA. Αντίθετα, η επακόλουθη αύξηση σηματοδοτεί την υποτροπή του όγκου.

Η εξέταση, όμως, δεν είναι ούτε ειδική ούτε ευαίσθητη, για αυτό και δεν χρησιμοποιείται για μαζικές εξετάσεις καρκινώματος του κόλου και του ορθού.



*Εκτός των παραπάνω, αυξημένες τιμές του CEA θα βρούμε και σε μη καρκινωμάτωδεις καταστάσεις, όπως διάφορες ηπατοπάθειες, παγκρεατίτιδες, σε φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου αλλά και σε μανιώδεις καπνιστές.*

## **Χοριακή γοναδοτροπίνη, β-hCG**

Παράγεται από τον φυσιολογικό πλακούντα και η μέγιστη συγκέντρωση της είναι στην όγδοη εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Αν βρεθεί αυξημένη σε οποιαδήποτε άλλη κατάσταση πέραν της εγκυμοσύνης, είναι δείκτης παρουσίας παθολογικού τροφοβλαστικού ιστού ή όγκου που εκκρίνει έκτοπα την ορμόνη.

- **Είναι σχεδόν ιδανικός δείκτης για το χοριοκαρκίνωμα**, μία κακοήθης υπερπλασία των χοριακών λαχνών που μπορεί να προέλθει από υδάτινη μύλη. Πρόκειται για πολύ ευαίσθητο δείκτη αφού μπορεί να ανιχνεύσει όγκο με μόλις 10.000 κύτταρα. Όλοι οι ασθενείς με υδάτινη μύλη πρέπει να παρακολουθούνται με τακτικές αναλύσεις της συγκέντρωσης της β-hCG. Εφόσον αναπτυχθεί ο όγκος, ο δείκτης χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στην θεραπεία.
- Ο προσδιορισμός της β-hCG μαζί με την AFP θα χρησιμεύσει στο **ορχικό τεράτωμα** για την παρακολούθηση των ασθενών μετά από θεραπεία του όγκου.

## **Ειδικό Προστατικό Αντιγόνο, PSA: (περισσότερα στο Παράρτημα)**

Δείκτης για τον έλεγχο της θεραπείας και την παρακολούθηση της πορείας ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

Φυσιολογικά, αυξάνεται σε ηλικιωμένους και την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη, συνεπώς δεν χρησιμοποιείται τόσο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Αν βρεθούν αυξημένα επίπεδα PSA θα πρέπει να ακολουθήσει περαιτέρω διερεύνηση (βιοψία και ιστολογική διάγνωση).

## **Υδατανθρακικά αντιγόνα, CA:**

Πρόκειται για υψηλού μοριακού βάρους γλυκοπρωτεΐνες. **Έχουν διαπιστωθεί και ερευνηθεί πολλοί CA δείκτες, κανείς όμως δεν έχει βρεθεί να είναι απόλυτα ειδικός για έναν συγκεκριμένο όγκο ή ιστό.**

**Έχουν αξία για την παρακολούθηση της θεραπείας και όχι στην διάγνωση ή τον έλεγχο πληθυσμών.**

- **CA 125: δείκτης για τον καρκίνο των ωοθηκών και του ενδομητρίου.** Ο καρκίνος των ωοθηκών μπορεί να έχει οικογενή επίπτωση, οπότε χρησιμεύει μαζί με την κοιλιακή εξέταση και το υπερηχογράφημα στον έλεγχο των συγγενών των ασθενών.  
Οι διαδοχικές μετρήσεις του είναι πολύτιμες για την παρακολούθηση ασθενών μετά το χειρουργείο. Μία ανεπαρκής πτώση της συγκέντρωσης του CA-125 κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορεί να σημαίνει ανεπιτυχή θεραπεία και θα πρέπει να οδηγήσει σε αλλαγή τακτικής.
- **CA 15-3: δείκτης για την παρακολούθηση του καρκίνου του μαστού.**
- **CA 19-9: δείκτης για την παρακολούθηση του καρκίνου παγκρέατος και πιθανώς για το καρκίνωμα του κόλου, του ορθού και του στομάχου**



*Εκτός των παραπάνω, το CA 125 μπορεί να βρεθεί αυξημένο και στην ενδομητρίωση, σε κύστεις ωοθηκών, στην ηπατίτιδα ή στην εγκυμοσύνη. Το CA 15-3 μπορεί να βρεθεί αυξημένο σε καλοήθεις νόσου του μαστού και το CA 19-9 μπορεί να αυξηθεί και σε περιπτώσεις παγκρεατίτιδας, ηπατίτιδας, στην κυστική ίνωση και σε ρευματικά νοσήματα.*

## Συνοπτικός πίνακας καρκινικών δεικτών

Δείκτης	Όγκος	Χρησιμότητα
<b>A-φετοπρωτεΐνη, AFP</b>	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, τεράτωμα όρχεως	Διάγνωση, πρόγνωση, έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς για το τεράτωμα όρχεως. Επιπλέον, για το ηπατ. καρκ. πληθυσμιακός έλεγχος σε άτομα υψηλού κινδύνου
<b>Χοριακή γοναδοτροπίνη, β-hCG</b>	Χοριοκαρκίνωμα, τεράτωμα όρχεως	Διάγνωση, πρόγνωση, έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς για το τεράτωμα όρχεως. Επιπλέον, για το χοριοκαρκ. πληθυσμιακός έλεγχος σε άτομα υψηλού κινδύνου
<b>Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, CEA</b>	Καρκίνος κόλου και ορθού	Έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς
<b>Ειδικό προστατικό αντιγόνο, PSA</b>	Καρκίνος προστάτη	Διάγνωση, πρόγνωση, έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς
<b>CA 125</b>	Καρκίνος ωοθηκών και ενδομητρίου	Διάγνωση, πρόγνωση, έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς
<b>CA 15-3</b>	Καρκίνος μαστού	Έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς
<b>CA 19-9</b>	Καρκίνος παγκρέατος, κόλου, ορθού, στομάχου	Έλεγχος θεραπείας και πορείας ασθενούς

## Παράρτημα:

### **PSA, ένας πολύτιμος σύμμαχος ενάντια στον καρκίνο του προστάτη**

#### **Τι είναι το PSA;**

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (Prostate Specific Antigen -PSA) είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα φυσιολογικά, τα καλοήθη και τα καρκινικά προστατικά επιθηλιακά κύτταρα. Βρίσκεται στο σπερματικό και προστατικό υγρό, στον ορό και στα ούρα. Η κύρια λειτουργία του είναι η υγροποίηση του σπέρματος.

#### **Τι είναι ο καρκίνος του προστάτη;**

Αποτελεί την επικρατέστερη κακοήθη νόσο στους άνδρες άνω των 50 ετών. Ευθύνεται για πάνω από το 15% των καρκίνων στους άνδρες ενώ το 9% των ανδρών με καρκίνο πεθαίνει από καρκίνο του προστάτη. Παθολογικά, πρόκειται για μία κακοήθεια των επιθηλιακών κυττάρων του προστατικού αδένα.

#### **Ποιές είναι οι μορφές εμφάνισης του PSA στον ορό;**

Εμφανίζεται ως ελεύθερο (**Free PSA**) που είναι το επικρατέστερο στο σπέρμα ή συνδεδεμένο με πρωτεΐνες αναστολείς, όπως το PSA-ACT που είναι το επικρατέστερο στον ορό. Το **total PSA** συνιστά το άθροισμα του ελεύθερου και του συνδεδεμένου PSA.

Στα εργαστήρια μετράται κατά κανόνα το total PSA. Το free PSA μετράται εφόσον συντρέχουν λόγοι στους οποίους γίνεται αναφορά παρακάτω.

#### **Ποιά είναι η κλινική σημασία του PSA;**

Χρησιμοποιείται κυρίως για την **πρώιμη ανίχνευση** του καρκίνου του προστάτη σε άνδρες άνω των 50 ετών. Μαζί με την **δακτυλική εξέταση**, θα καθοδηγήσει τον Ουρολόγο ώστε να διακρίνει ποιοί ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία προστάτη.

Επίσης, χρησιμοποιείται στην **σταδιοποίηση** του καρκίνου, την **παρακολούθηση της θεραπείας**, την **ανίχνευση επανεμφάνισης** καρκίνου αλλά και σαν **προγνωστικός δείκτης**.

Εκτός από τον καρκίνο του προστάτη, το PSA μπορεί να βρεθεί αυξημένο σε **καλοήθη υπερπλασία του προστάτη**, σε **ηλικιωμένους** και σε **προστατίτιδες** λειτουργώντας παραπλανητικά.

Σε περιπτώσεις **διαγνωσμένου καρκίνου**, χρησιμοποιούμε το PSA για την παρακολούθηση της θεραπείας, είτε χειρουργικής, είτε ραδιολογικής, είτε φαρμακευτικής:

- ✓ **Μείωση στα φυσιολογικά** είναι ένδειξη της πλήρους αφαίρεσης ή απαλλαγής από τον όγκο.
- ✓ **Επιμονή σε παθολογικά επίπεδα** πιθανώς ακολουθούμενη από σύντομη πτώση ή εκ νέου αύξηση μετά από σύντομη πτώση είναι ένδειξη υπολειπόμενου καρκίνου και/ή μετάστασης.
- ✓ **Εκ νέου αύξηση μετά από περίοδο φυσιολογικών τιμών** (μετά από προστατεκτομή) είναι ένδειξη επανεμφάνισης της νόσου.

#### **Φυσιολογικές τιμές ανά ηλικιακή ομάδα:**

<b>Ηλικία</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>
<b>PSA (ng/ml)</b>	0 – 2,5	0 – 3,5	0 – 4,5	0 – 6,5

## Το PSA σαν προγνωστικός δείκτης

Ακόμα και χωρίς συμπτωματολογία, η εξέταση πρέπει να διενεργείται στους **άνδρες άνω των 50 ετών**. Εξαιρέση αποτελούν οι άνδρες με **ισχυρούς προδιαθεσικούς παράγοντες** (οικογενειακό ιστορικό καρκίνου προστάτη, μαύρη φυλή). Σε αυτήν την περίπτωση, το ηλικιακό όριο κατεβαίνει στα 40 έτη.

### Ποιοί μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του καρκίνου του προστάτη;

1. Μέτρηση PSA ορού
2. Δακτυλική ψηλάφηση
3. Διορθικός υπέρηχος
4. Βιοψία

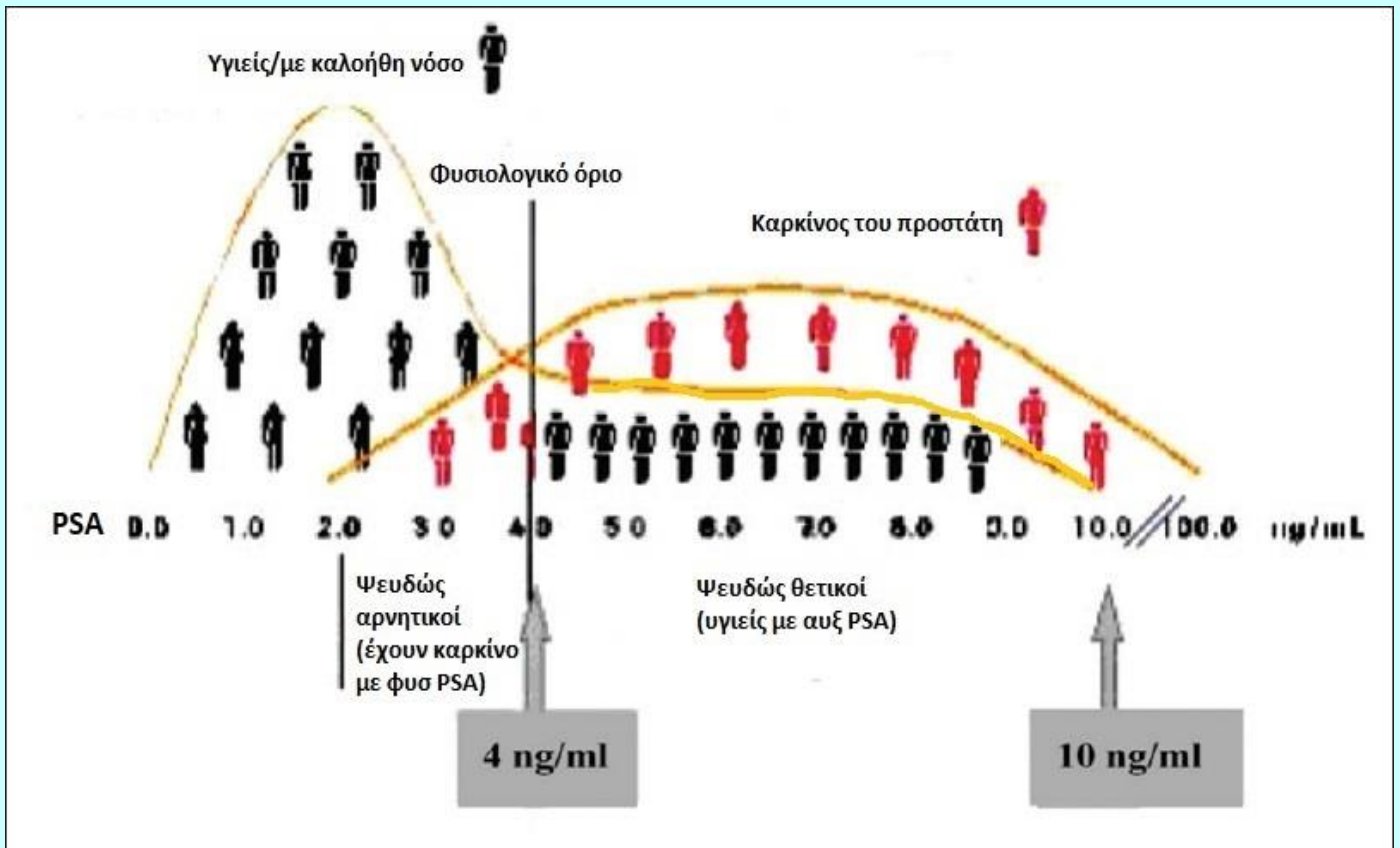
Όπως ειπώθηκε, εάν η μέτρηση του PSA ορού και η δακτυλική δίνουν ενδείξεις για παρουσία καρκίνου του προστάτη, τότε θα πρέπει να ακολουθήσει βιοψία.



**Φυσικοί παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στο PSA είναι η δακτυλική εξέταση, η κυστεοσκόπηση ή η έντονη άσκηση (πχ ποδηλασία). Συνεπώς, η εξέταση του PSA δεν θα πρέπει να διενεργείται μετά τα παραπάνω.**

### Είναι το PSA το απόλυτο εργαλείο για την ανάδειξη των κακοηθειών του προστάτη;

Το PSA είναι ένας αξιόλογος καρκινικός δείκτης αλλά δεν είναι ούτε 100% ευαίσθητος, ούτε 100% ειδικός για τον καρκίνο του προστάτη. Βρίσκεται αυξημένος περίπου στο 30-50% της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και **αδυνατεί να εντοπίσει πάνω από το 18-28% των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη.**



Στην προηγούμενη εικόνα φαίνεται ότι υπάρχουν άνθρωποι με μία φυσιολογική τιμή PSA που έχουν καρκίνο και οι οποίοι δεν θα υποβληθούν σε βιοψία με αποτέλεσμα να μην διαγνωστεί ο καρκίνος τους. Επίσης, δείχνει ότι υπάρχουν πολλοί άνθρωποι με μετρίως αυξημένη τιμή που έχουν καλοήγη υπερπλασία και όχι καρκίνο και οι οποίοι θα υποβληθούν σε μη αναγκαία βιοψία προστάτη.

#### **Λόγος free PSA / total PSA:**

- Ξεκαθαρίζει καταστάσεις μεταξύ καλοήθους υπερπλασίας και καρκίνου του προστάτη. **Αυξάνει σημαντικά σε ασθενείς με καλοήγη υπερπλασία ενώ μειώνεται σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη** (στον καρκίνο του προστάτη μειώνεται το free PSA και αυξάνεται το total PSA).
- Για να είναι ορθή η εκτίμηση του λόγου θα πρέπει και το free PSA και το total PSA να υπολογίζονται ταυτόχρονα από το ίδιο δείγμα του ασθενούς.
- Μειώνει τον αριθμό των μη αναγκαίων βιοψιών ειδικά σε τιμές 2,5-12 και αυξάνει την ανίχνευση καρκίνων σε τιμές <2,5. **Τιμή total PSA > 12 αποτελεί ένδειξη κακοήθειας και δεν χρειάζεται να υπολογιστεί ο λόγος.**
- Σε τιμές **total PSA 2,5-12**, ένας λόγος >0,25 είναι ένδειξη καλοήθειας
- Σε τιμές **total PSA <2,5**, ένας λόγος <0,1 είναι ένδειξη κακοήθειας