

TUMORE- -MARKATZAILEAK ETA ANTIGORPUTZ MONOKLONALAK

Alberto Loizate Totorikaguena

Gurutzeta ospitaleko "Kirurgia Orokorra-B"
zerbitzuko medikua

LABURPENA

Tumore-Markatzaileak onkologiaren azkenetariko aurrerapena dira, Tumore-Markatzaileen aplikazio klinikoei dagokienez batez ere. Substantzia hauen bidez tumoreak biokimikoki aztertzeko modua dugu. Ondoren datorren lanean, antigorputz monoklonalak aplikatuz, zenbait Tumore-Markatzaileen azalpen eta baliagarritasunak erakusten dira. Tumore-Markatzaileek laguntasun handia ematen dute zenbait tumore ongi diagnostikatzeko eta sendabidea ezarri ondoren jarraipena egiteko. Antigeno Kartzinoenbrionarioak, (CEAk), nahiz eta lehenengoetarik aurkitua izan, beste Tumore-Markatzaile guztien prototipo izaten segitzen du.

ABSTRACT

In this work, the structures, properties and usefulness of Tumor Markers, by means of monoclonal antibodies, are explained.

SARRERA

Minbiziaren diagnostikoa egiteko, betidanik nahi izan dute ikerlari eta medikuek tumorearen adierazle diren substantziak aurkitzea, baina azken hamarkadara arte horrelako

substantziarik ez da ezagutu ahal izan. Lehenengoak aurkitu zirenetik, substantzia hauek Tumore-Markatzaile (Tumor Marker ingelesez) izendatu dira, eta teknologiaren garapena medio azken urteotan garrantzi handia hartu dute. Artikulu honetan, Tumore-Markatzaile

leek duten erabilpena eta gaurkotasuna azalduko ditugu, gure esperientzia propioa ere gehituz.

Tumore–Markatzaileen (T.M.) definizio orokorra eman behar bagenu, “tumore baten presentzia eta garapenaren seinale den edozein substantzia” dela esango genuke. Definizio hau, dudarik gabe, orokorregia da gaur egun ekintza klinikoan Tumore–Markatzaile (T.M.) izenak adierazten digunaren aurrean. Eta nahiz eta T.M.ek aipatu baldintza orokor hori bete, antigeno/antigorputz fenomeno immunologikoarekin zerikusi handia duten zerbait bezala agertzen zaizkigu. Eta hori da hain zuzen, T.M.en oinarrizko berezitasuna: tumorearen antigenoak medio, sortzen diren substantzia ezagun eta neurgarriak izatea. Zentzu honetan, esate baterako “insulinoma” bategatik (insulina ekoizten duen tumoreagatik) pazientearengan aurkituko genukeen gehiegizko “insulina”–kopurua, nahiz eta zentzu orokor batean eta hasierako definizioari jarraituz Tumore–Markatzaile bat izan, ez genioke “insulinemia” (odoleko insulina–kopurua) altu horri T.M. izena emango. Bestalde, “insulinomaren” adierazgarri den “insulina”–mota berezia edo beste substantzia berezi bat aurkituko bagenu (detektagarria edo/eta neurgarria) zentzu zehatzagoan (klinikan erabiltzen den horretan) izango litzateke T.M.

T.M.ak tumoreak edo bere eraginez organismoak sorterazten dituen substantzia antigenikoak lirateke, eta substantzia hauek tumorea egotearen eta garapenaren seinale lirateke. Sailkatzeko modu bat baino gehiago daude. Bata bere konposizio kimikoan oinarritutakoa da (glikoproteinatan, karbohidratotan sailkatzen dituen) eta beste bat dagoen lekuari dagokiona (eta azken hau da ezagunena). Antigeno hauek (T.M.ak) neurtzeko eta detektatzeko modu asko daude, eta zein toki edo ataletan neurtzen ditugunaren arabera sailkatzen dira. Adibidez, T.M.ak ehunean detekta daitezke eta ehuneko T.M.ak izanen dira, zirkulazioan (sueron) ere suma daitezke eta orduan zirkulazioiko T.M. ez mintzo gara, beste batzuk zelularen nukleoan daude eta horiek T.M. nuklearrak dira, edo zitoplasmakoak...

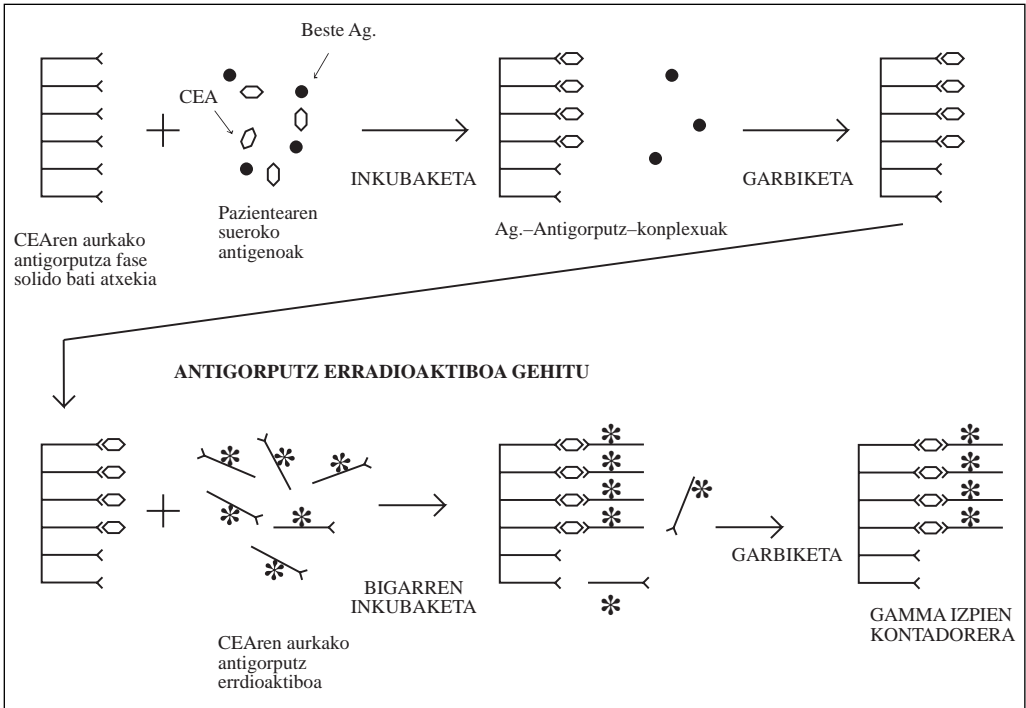
Guk hemen aztertuko ditugunak, zirkulazioiko T.M.ak izango dira; izan ere ezagunenak bait dira eta aldi berean erabilienak ere bai. Pazientearen sueroan sumatzen dira, eta horretarako odol–kopuru txiki bat ateratzea baizik ez da behar.

Suero horretan dagoen T.M.a neurtzeko antigeno/antigorputz erreakzioan oinarritutako metodoak erabiltzen dira. Metodoen artean duela gutxi arte erabiliena eta ezagunena, erradioimmunosaioa (RIA) izan da, baina badago entzimoimmunoentseia ere; etorkizunean RIAk baino garrantzi handiagoa izanen duena, erradioaktibitatek erabili behar ez duelako. Fotometria bidez neurtzen dira T.M.ak entzimoimmunoentseian.

Ondoren laburki, erradioimmunosaioaren (RIA) berezitasunak aipatuko ditugu. Sumatzeko edo detektatzeko sistema honen oinarria, antigeno/antigorputz batuketa eta isotopoen markaketa elkartzean datza. Batuketarako egokia den ingurunean (disoluzioan), kimikoki berdinak diren bi molekula (antigenoa edo antigorputza) batabestearengandik bereizten dituen gauza bakarra batako atomo erradioaktibo bat atxekirik izatea delarik, lehia egiten dute antigorputz edo antigenoarekin batasuna lortzeko. Batutako konplexuak aske dauden molekuletatik banatzea, metodo ezberdinez lor daiteke. Horrela atomo erradioaktiboa duten eta ez duten konplexuen kopurua berdintsua izango da. Atomo erradioaktiboa duten konplexuen kopurua, sortera duten eta neur daitekeen erradiazioaren arabera izanen da.

Disoluzioan aske dauden molekulez garbitu ondoren hasierako antigorputz edo antigeno–kopurua dakigunez (erradiazioaz dagoena eta gabea berdinak), konplexu horiek igortzen duten erradiazioa (gamma izpiak bezelako) problema den antigeno edo antigorputz–kopuruaren arabera izango da.

Gurutzetako ospitalean, aipatutako oinarritzko RIA hau erabiltzen da, baina aldakuntza xumeren batekin. Ondoren, 1. irudian, CEA (Ag. kartzinobronarioa) neurtzeko erabiltzen den metodoa ikus genezake; “sandwich” delakoa: “fase solidoan antigor-



1.irudia.

Irudi hauetan Tumore–Markatzaileak neurtzeko ezagutzen den metodorik erabiliena erakusten da. Sandwich izena du, eta RIAN oinarriturik dago.

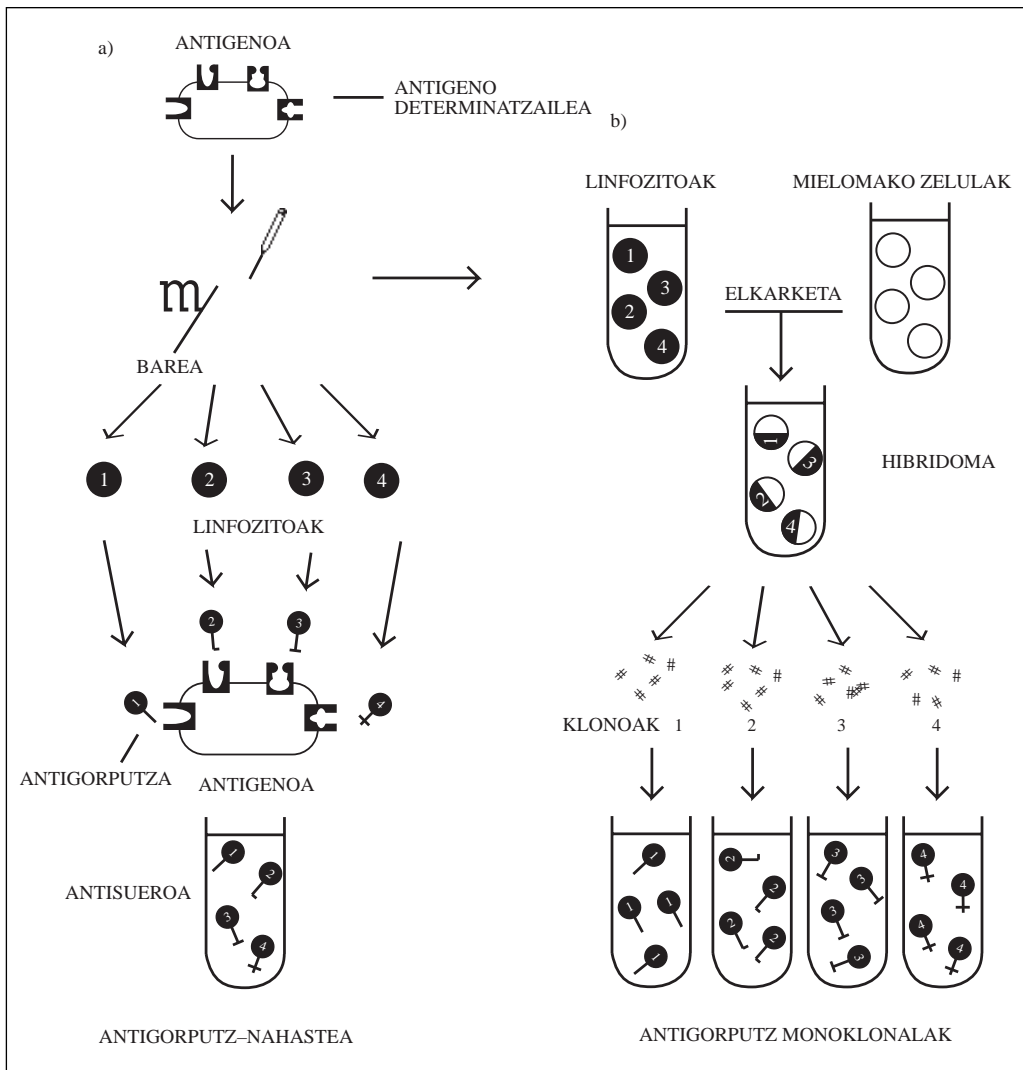
CEAren aurkako antigorputza, fase solido bati atxekita dago; esfera batzuei edo saiodiaren gainazalari atxekita gehienetan. Zirkuluak eta hexagonoak, minbizia duen pazientearen odolean (sueroan) dauden antigenoak dira. Hexagonoek CEA antigenoa adierazten dute; aurkitu nahi duguna hain zuzen. Zirkuluak beste antigenoren bat dira, eta ez dute CEAren aurkako antigorputzenganako kidetasunik, eta horregatik GARBIKETAN galdu egingo dira. Bigarren GARBIKETAREN ondoren gelditzen diren konplexuak, erradioaktibitate–kontadorera joanen dira, eta pazienteak odolean duen CEA–kopurua, antigeno/antigorputz–konplexuek egozten duten erradioaktibitatearen arabera izanen da.

putz monoklonal bikoitzaz eginiko erradioinmunoentseia”. Laborategian ekoizturiko antigorputz monoklonal bi erabiltzen dira: bata erradioaktibitate-duna eta bestea erradioaktibitate gabea, eta bien bitartean geratzen da, sandwich antzera, CEA antigenoa.

Neurtu nahi dugun CEA, pazientearen odolean (sueroan) dago eta suero horrekin komertzializatutako CEAren aurkako antigorputzak erabiltzen ditugu. Antigorputz hauek, laborategian lortzen dira, eta isotopoz markatuta daude. (Ikus 1. irudia).

HISTORIA

Tumore–Markatzaile hitza, hirurogeigarreneko hamarkadan ezarri zen, serologikoki ongi berezitateko bi tumore antigeno aurkitu zirenean. Bata, alfafetoproteina (AFP), Abelev errusiarrak aurkitu zuen 1963an, eta bestea, antigeno kartzinobronarioa (CEA), Gold iparramerikarrak 1965an. CEA Tumore–Markatzailea, hestelodiko minbizi batetik lortu zuten. Hala ere lehenengo aurkitutako T.M.a TPA (ehuneko antigeno polipeptidikoa)



2. irudia.

ANTIGORPUTZEN EKOIZPENEA

- Antigeno-molekula bat (antigeno determinatzaile ezberdinak daramatzana) animaliaren gorputzera sartzen denean, sistema immuneak B linfotoko leinu ezberdinak sortzen ditu. B linfotoko leinu bakoitzak, antigeno bakarrari atxekitzen zaizkion immunoglobulina-molekulak (antigorputzak) sortzen eta askatzen ditu. Antiseroo konbentzionalak, antigorputz hauen nahaste bat dauka (antigorputz poliklonalak).
- Antigenoarekiko sentsibilizatutako animaliaren bareko linfozitoak, mieloma gaiztoko zelulekin elkartetik sortutako hibridomak ekoizten ditu; antigorputz monoklonalak. Klono bakoitzak antigorputz monoklonal bat sortzen du; antigeno determinatzaile bakarrarekin elkartuko dena. Antiseroo hau antigorputz bakarrez osatuta dago.

izan zen, eta Bjöklund eta kideek 1957. urtean eriden zuten. Ondoren beste T.M. batzuk aurkitu dira: CA 19-9, CA-50, TATI, MCA eta abar. CEA da T.M.rik ezagunena, eta aldi berean baliagarriena, gero ikusiko dugunez.

CEA eta AFP enbriogenesian sortzen dira, eta normalean enbrioiaren zeluletan aurki daitezke. Baina ongi ezberdintutako ehunetan, hau da izaki nagusien ehunetan, oso neurri txikian daude. Horregatik bi T.M. hauei antigeno onkofetal deitzen zaie. Minbizi-zelulatan, aldaketaren eraginagatik, fetu-garaiko gene batzuk (erreprimetuta daudenak) askatu egiten direla uste da, eta hori izanen litzateke antigeno onkofetala agertzearen arrazoiatariko bat.

Kasu batzuetan antigenoa osorik ezagutzen da, eta orduan tumore antigeno ez mintzo gara (CEA, AFP), baina beste kasu batzuetan, antigenoaren berri antigorputzak detektatzen duelako dakigu, eta antigenoa ez da erabat ezagutzen, bere antigeno determinatzailea salbu (antigorputzarekin elkartzan den tokia). Kasu hauetan epitopo antigenikoen mintzaturako ginateke (TATiz esate baterako).

Historikoki T.M.en inguruan beste gauza aipagarri bat ere badago, eta hein handi batean T.M.eren munduarentzat bultzada eragin zuen; Antigorputz Monoklonalen aurkikuntza alegia. Köhler eta Milstein-ek neurtzeko antigorputzak laborategiko animalien-gandik sorterazten zituzten, animalia bati antigenoa ziztatu eta animaliak sorterazten zituen antigorputzak lortuz. Baina horrela sortutako antigorputzak ez ziren espezifikoak; ezta ziztatutako antigenoarekiko ere, zeren laborategiko animalien linfozitoek antigeno horren eta beste batzuen aurkako antigorputzak ere ekoizten bait zituzten.

Aipatutako ikerlariak egin zutena honako hau izan zen: mieloma bateko zelulak (mieloma immunoglobulinak ekoizten dituen zelula plasmatikoen tumorea da eta beti antigorputz—immunoglobulina—berdina sortzeko eta zelulak beraiek ere klonatuz berdinean birsortzeko ahalmena dute,) antigeno berezi baten aurka sentsibilizatutako linfozito-B batekin

elkartzea, eta horrela “hibridoma” bat sortu zuten. Horrek beti linfozito berdina eta hilezkorra eskaintzen zuen; antigorputz berdina ekoizten zutena. Horrela oso antigorputz espezifikoak lortu ziren. Antigorputz monoklonalak T.M.ak neurtzeko erabili ziren laster eta honek itxaropen handiak sortu zituen iker-tzaile eta sendagileengan. (2. irudian ikus dezakezu eskematikoki antigorputz monoklonalen ekoizpena).

Antigorputz monoklonala sortu zenean, ikertzaileak T.M. idealaz amesten hasi ziren, eta batzuek honakoa pentsatu zuten: gaixo batek anemia duen ala ez jakiteko ziztada batez ateratako odol pixka bat nahikoa den legez, minbizia duen ala ez jakiteko ere ziztada batez lortutako odolean T.M.ak neurtzea nahikoa izango zela. Baina hori ez da oraindik lortu, eta hasierako euforiak gaur eguneko zuhurtasunari eman dio bide.

Tumore-Markatzaile utopiko baten berezitasunak hauek lirateke:

- 1- Tumore espezifikoa izatea, hau da, tumore-mota batean (eta ez besteetan) agertzea.
- 2- Tumorea duten eta ez duten pazienteak kasu guztietan bereiztu ahal izatea, hau da, “espezifitate” handia (tumorerik ez dagoenean ez agertzea).
- 3- Tumorea txikia denean detektagarri izatea, hau da, “sentsibilitate” handia diagnostiko goiztarra egiteko.
- 4- Kopurua tumorearen tamainaren isla izatea.
- 5- Tratatu ondoren berragertzen bada, odolean goiz azaltzea.

Baldintza guzti hauek, gaurdaino ezagutzen dugunaren arabera, ez dira bete, eta oraindik ere utopia horretatik urruti gaude. Eta ez dira bete tumore-mota berezi batentzat espezifikoak oso T.M. gutxi (bat bakarra, koriogonadotropinaren beta zatia) direlako, minbizirik ez dutenengan ere nahiz eta neurri apalean izan present daudelako, tumore guztiek T.M.a modu eta neurri berdinean ekoizten ez dutelako eta ekoiztu ezazik zirkula-

ziora isuri behar dutelako. Prozesu horretan gainera, faktore askok dute eragina, pazientearen sistema immunologikoa barne. Minbizirik ez dutenengan ere present egoteari, “hondo-zarata” deitu dio zenbait ikerralarik.

Gorago aipatutako kontzeptu bi (“sentsibilitatea” eta “espezifikitatea”) azaldu nahi ditut. Inork T.M.ei buruz zerbait irakurtzen badu, sarritan aurkituko ditu bi termino hauek errepikaturik. Espezifikitatea, minbizia duten eta ez dutenen arteko bereizketari lotzen zaio, eta sentsibilitatea minbizia agertu bezain pronto diagnostikatzeko ahalmenari dagokio. Biek balantza beraren bi besoak dirudite, bata igotzen bada, besteak nahitaez jaitsi egin behar, eta alderantziz.

Zer egiten da T.M. baten sentsibilitatea igotzeko? Ba, normaltasunaren goi-maila (normalak eta gaixoak bereizten dituen maila) jaitsi, hau da, lehen 30ean egon bada orain 25era jaitsi. Baina horrek zer dakar?. 25etik 30 bitartean zeuden normalen batzuk gaixoen barrura sartzea. Zer egin dugu? Sentsibilitatea igo, baina espezifikitatea jaitsi.

Gaur egun, eguneroko iharduera klinikoan beren tokia egina dute, eta minbizi batzuetan sendabidea ezarri ondoren, pazienteak aztertuta berragerpena azkarren adierazten duten diagnostikorako bitartekoak T.M.ak direla baieztatu ahal izan da. Hestelodiko minbizian, operatu ondoren, TAKak (tomografia axial konputarizatuak) baino azkarrago adierazten dute T.M.ek berragerpena, eta ebakuntza aurrean ere T.M.-kopuru altuak tumore handi eta erresekgaitza iragartzen du.

Tumore-Markatzaileak erabiltzeak garrantzi ekonomiko handia du, batez ere 1987. urtean markatzaile hauek neurtzeko erreaktiboetan mundu osoan 162 milioi dolar gastatu zirela eta 1992.erako 280 milioi dolarreko gastuak espero direla kontutan hartzen badugu. Estatu espainolean, ditugun datuen arabera 1987an 500 milioi pezeta gastatu ziren, Italiak epe berean 1.250 milioi pezeta, Alemania Federaleko Errepublikak 1.500, eta Frantziak 1.000 milioi pezeta.

T.M.EN ERABILPEN KLINIKOA

Gorago aipatu dugun legez, T.M.ak tumoretatik isolatutako antigenoez aurkitu izan dira. Horrek berehala aipatu dugun beste gai batez pentsarazten du; T.M.ak duen tumorearenganako espezifikitateaz alegia. CEA T.M.a hestelodiko minbizitik, adenokartzinoma batetik, atera badugu, teorikoki hestelodiko adenokartzinometan soilik egon behar luke jaso. Baina ez da horrela gertatzen eta urdaileko minbizietan ere jaso dago, eta baita liseri-aparatuko beste minbizi batzuetan ere. Horregatik T.M.ak tumore espezifikiko baino gehiago aparatu espezifikiko dira, hau da, sorreraz ehun berdinekoak diren minbiziak diagnostikatzeko gauza direnak.

Aipatu dugu gainera, T.M.ak nahiz eta neurri apalean pertsona arruntengan (minbizirik gabekoetan) ere agertzen direla. Horrek zifra absolutuekin ezin dugula jokatu eta normaltasunaren goi-maila ezartzera behartuak gaudela esan nahi du. Ezin dugu esan honek T.M.a du eta honek ez. Esan behar duguna zera da: honek honenbeste nanogramo ditu eta normaltasunaren goi-maila beste hau da. Bereizten duena maila kuantitatiboa da, ez kualitatiboa.

Bestetik esan beharra dago gaixotasun onbera batzuk ere jasotzen dituztela T.M.ek, eta ezagutu egin behar dira. T.M. asko gibelaren metabolismo bidez desegiten direla uste da, behazun bidez kanporatuz, eta horregatik gibel-gutxiegitasunetan eta behazun-butxaduretan T.M. zifrak kontuz hartu behar dira, pazienteak nahiz eta minbizirik ez izan, aurki daitezkeelako. Giltzurruneko gutxiegitasunaz ere beste horrenbeste esan daiteke.

Oso garrantzitsua da T.M.ekin soilik minbiziaren diagnostikoa ezin dela egin jakitea. Beste datu kliniko eta analitikoaren barnean aztertu eta erabili behar dira.

Tumorearen neurriak baldintzatzen du T.M.-kopurua. Tumorea zenbat eta handiagoa, hainbat eta zelula antigenoekoizle gehiago izanen ditu. Tumoreen garapena, hazkunde-maila, “estadio”tan neurtzen da. Gehien erabiltzen den sailkapena, TNM deiturikoa

da: “T” (tumorearen tamaina da), “N” (tumoreaz kutsaturiko gongoil edo ganglioak) eta “M” (urruneko metastasiak, tumoreak barreiatzen dituen lantzeak). Urdaileko minbizian esate baterako, lau “estadio” edo maila daude: I, II, III, eta IV. Tumorearen garapena, I estadioan hasi eta sendabiderik ezean IV-raino helduko litzatekeela esan dezakegu, pazienteak hilez.

T.M.ak neurtzeko, farmazi etxeek (laborategi komertzialek) “KIT” izenaz ezagutzen diren errektibo-multzoak saltzen dituzte. Delako “KIT” batekin, 40 bat T.M.ren neurketak egin daitezke eta epe laburrean irauki egiten da. Hortaz aparte, kontuan izan behar da etxe komertzial ezberdinetako kit-ekin lortutako emaitzak ez direla berdinak izaten. Horregatik ospitale bakoitzak ahal dela beti marka bera erabili behar du, eta ospitaleak berak ezarri behar ditu bere N.G.M.k (Normaltasunaren Goi-Mailak).

Orain, minbizi ezberdinetan erabilgarriak diren T.M.ak aipatuko ditugu.

LISERI-APARATUAN: CEA, TPA, CA 19-9, CA-50, AFP, TATI, CA 72-4, SCC, PAO.

Gizakiongan maizenak liseri-apatuko minbiziak izanik, aparatu honetan T.M.ak oso sakon aztertu dira. T.M. asko daude liseri-apatuko minbizietarako balagarritzat aurkeztu direnak.

IKERKETA PROPIOA

Guk, Gurutzetako Ospitaleko Kirurgi Zerbitzuan, T.M. talde bat aztertu dugu urdaileko eta hestelodiko minbizietan, eta baita behazun-bidekoetan ere. Aztertu ditugunetarik, T.M. batzuk ezagunak dira, baina badaude berriak ere: CEA (Ag. Kartzinoenbrionarioa), CA 19-9 (Karbohidratodun CA 19-9 Ag.), CA-50 berria (CA 19-9arekin erlazionatua, baina hura legez immunoglobulina Ig. G izan beharrean Ig. M dena, eta hura ez bezala Le-

wis positiboetan ere agertzen dena), TPA (ehuneko antigeno polipeptidikoa), T.M. multzo honetako poliklonal bakarra), eta TATI, berria hau ere (Tumor Associated Trypsin Inhibitor).

T.M. hauen N.G.M. (Normaltasunaren Goi-Maila) ondokoa da: CEA 5 ng (nanogramo)/ml(mililitroko), CA 19-9 37 U (unitate)/ml, CA-50 30 U/ml, TPA 80 U/l, eta TATI 30 mg (mikrogramo)/l(litroko).

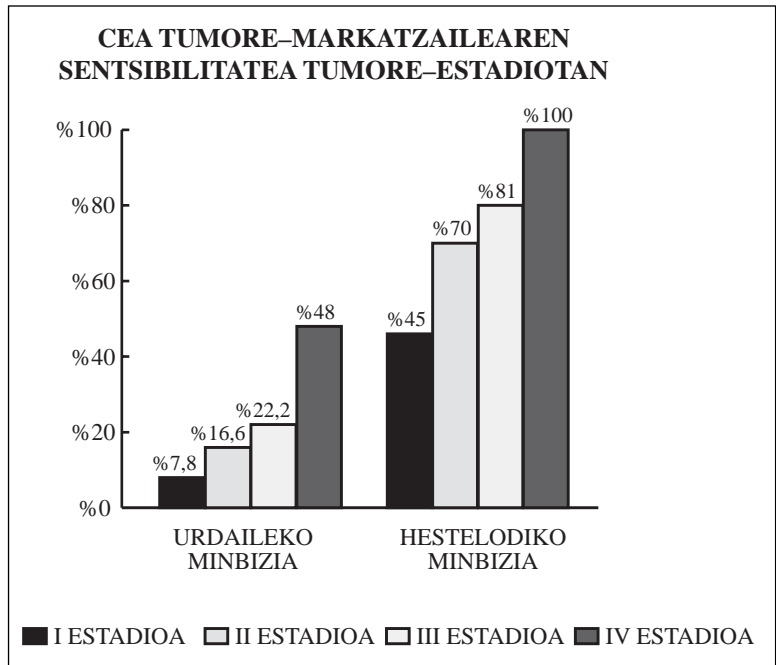
Aztertu ditugun Tumore-Markatzaile hauek, bat ezik, antigorputz monoklonalez neurtu ditugu, eta TPA da hain zuzen antigorputz poliklonalez neurturiko Tumore-Markatzailea.

Ikerketa honetan, urdaileko minbiziak (urdaileko adenokartzinomaz) diagnostikaturiko 101 paziente, hestelodiko minbiziak diagnostikaturiko beste 100, eta behazun-bideko butxadura onbera zein gaiztoa zuten beste 168 paziente erabili ditugu. Paziente guztiei, ebakuntza aurretik eta ondorengo 8 egunetan aipatu T.M.ak neurtu zaizkie odolean RIA (erradioinmunoentseia) bidez. Hestelodiko minbizidunei, hortik at urteko jarraipena egin zaie bi hilero hasieran eta 3 edo 6 hilabetero CEA, CA 19-9, CA-50 eta TPA T.M.ak odolean neurtuz.

Lehenago ere esan duguna baieztatu ahal izan dugu, zenbat eta tumore garatuagoa (handiagoa), T.M.-neurri handiagoa aurkitzen dugu. Honen adierazgarri CEArekin urdaileko eta hestelodiko tumoreetan (adenokartzinomak denak) aurkitutako sentsibilitatea (3. irudian ikus dezakezue) tumore-estadioa igo ahala igoz doa. Eta estadio aurreratuetan, sentsibilitatea ezezik pazientek duten T.M. (Tumore-Markatzaile) -kopurua ere askoz handiagoa da eta ebakuntza baino lehen T.M.ek iragarlena egiteko balio dutela aurkitu dugu. Oso maila altuan daudenean, tumore handi eta erresekagaitzaren seinale dira (Ikus 4. irudia). Horregatik N.G.M. (Normaltasunaren Goi-Maila) dagoen bezala, Erresekagarritasunaren Goi-Maila (E.G.M.) bat ezar daitekeela ikusi dugu. CEA eta TPArekin E.G.M. hau erabiliz lortutako emaitzak, 5. irudian ikus daitezke. E.G.M. hori, erreseka-

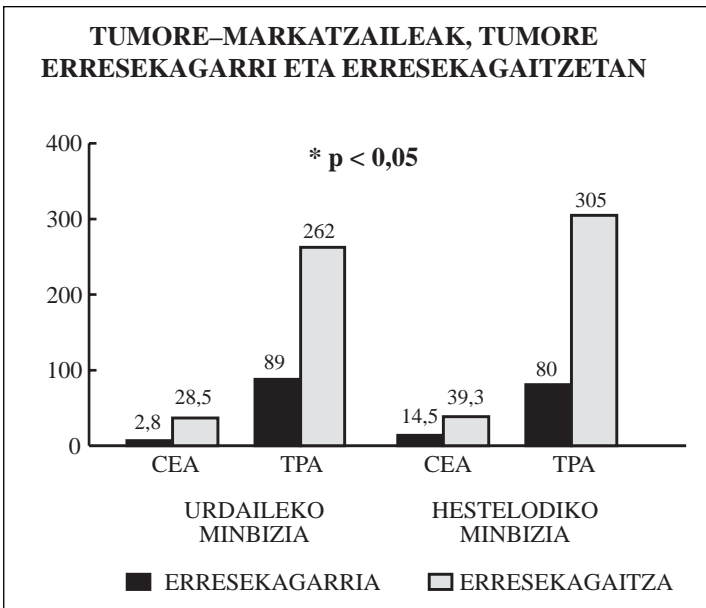
3. irudia.

Hestelodiko tumorearen estadioak, urdailean bezala I, II, III eta IV izan beharrean, A, B, C, D-1 eta D-2 dira. Irudi honetako hestelodiko minbizi-estadiotan, I estadioan agertzen dena B da, besteak C, D-1 eta D-2 dira. CEAk hestelodian urdailean baino sentzibilitate handiagoa du. Sentzibilitateari dagokionez, orokorki baino (mailak kontutan izan gabe baino) zuzenagoa da estadioka aurkeztea.



garrietan neurturiko batezbestekoari bi desbidazio estandar gehituz lortu da (E.G.M. = X + SD), eta honako hau izan da: urdaileko

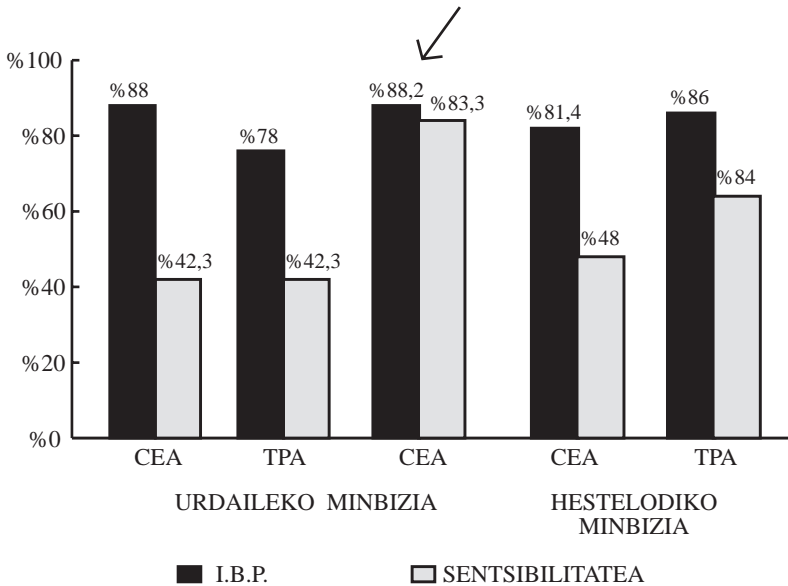
minbizian, CEA = 7 ng/ml, TPA = 188 U/l, hestelodiko minbizian, CEA = 12,5 ng/ml, TPA = 141 U/l.



4. irudia.

CEAren unitatea ng (nanogramo)/ml (mililitroko), eta TPArene U (unitate)/ml da. Bi tumore-moten arteko desberdintasunak. Erresekarriak (ebakuntzaz kentzekoak) eta erresekagaitzak (handiegiak izaki ebakuntzaz kendu ezin direnak), estatistikoki esanguratsuak dira, bai hestelodiko eta bai urdaileko minbizietan.

ERRESEKAGARRITASUNAREN GOI-MAILA SENTSIBILITATEA ETA IRAGARPEN-BALIOA



5. irudia.

I.B.P. = Iragarpen-balio positiboa. E.G.M. (erresekagarritasunaren goi-maila) erabiliz tumore erresekagaitzen diagnostikoan duen sentsibilitatea eta I.B.P. kalkulatu ditugu.

Geziaz seinalaturiko bi zutabeak, CEArekin urdaileko heste-minbizi motan lorturiko emaitzak dira, eta mota honetakoak urdaileko minbizietan % 50 dira. Horrek urdaileko minbizian, eta heste-motan bereziki, CEA Tumore-Markatzaile monoklonalak garrantzi handia duela esan nahi du.

Hestelodiko minbizian, ebakuntz ondorengo jarraipena egiteko CEAk erakutsi du baliagarritasunik handiena, bere igoera iraunkorak (bi odol-neurketatan gutxienez) tumore-berragerpena TAKak (Tomografia Axial konputazituak) edo ekografiak baino azkarra detektatzen duelako.

Ebakuntza ondoren, 8. egunean, tumorea kentzen den kasuetan CEAREN kopurua jaitsi egiten da, eta jaitsi egiten da estatistikoki esanguratsua den neurrian (ikus 6. irudia). Hori da tumorea kendu dugunaren adierazgarri. TATI ostera, ebakuntzaren traumaren ondoren igo egiten da. Jokaera honen azalpen gisa TATI larruazaleko hazkunde-faktorearen antza izatea, eta ehuna traumatizatzen

denean sortzen diren proteasen aurkako anti-proteasa bat izatea aipatu da.

Behazun-bideko butxaduretan, minbizien diagnostiko bereizgarria egiteko, hau da, butxaduraren etiologia (tumore) onbera edo gaiztoa den argitzeko, CEA eta TPA agertu dira baliagarrienak. CA 19-9, CA-50 eta TATI, ikeritzia dagoenean ez dituzte bereizten butxadura onbera (litasia) eta gaiztoa, odoleko beraien kopurua bilirubinaren igoerarekin parekatua doalako. Honek T.M.ak gibelean zehar metabolizatzen direnaren hipotesia baieztatzen du.

CA 19-9 eta CA-50, antigenikoki erlazionatuta daudela baieztatu dugu, bi T.M.on igoerak estatistikoki koerlazio-koefiziente

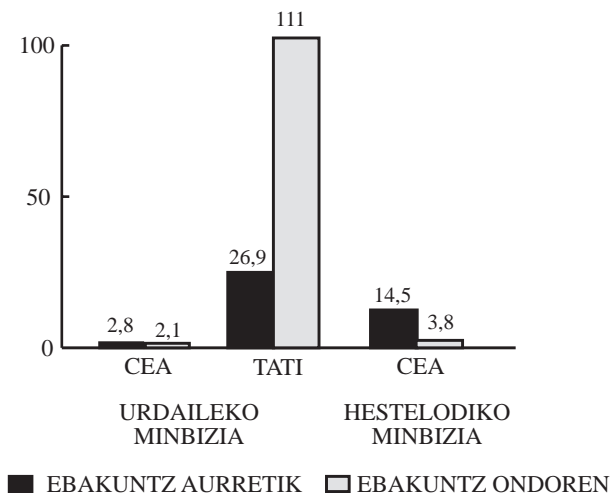
6. irudia.

Ebakuntz aurretik eta ondoren, pazienteen odolean aurkitutako Tumore-Markatzaile hauen batezbestekoa ezberdina da, estatistikoki esanguratsua gertatzen den neurrian.

TATI, ebakuntzaren ondoren CEA ez bezala igo egiten da. TATIk larruazaleko hazkunde-faktorearen antza duela aipatu da, eta traumaren ondoren askatutako proteasa entzimen aurkako antiproteasa legez jokatzeko duela.

EBAKUNTZ AURRETIKO ETA ONDORENGO TUMORE-MARKATZAILEAREN NEURRIAK

(* $p < 0,01$)



esanguratsua erakutsiz parekatuak direlako. Urdailean baliagarriagoa da CA-50, eta hestelodian CA 19-9, baina biek baino emaitza hobek erakutsi ditu CEAk.

LISERI-APARATUKO BESTE T.M. BATZUK

Gibelesko minbizian AFP (alfafetoproteina) da onena, eta honen normaltasunaren goi-maila (N.G.M.) 20 ng/ml-koa da. Baina zirrosia dutenengan igota aurkitzen da odolean, eta kasu hauetan 500 ng/ml hartzen da goi-mailatzat.

CA 72-4 beste karbohidratodun antigeno bat da, eta batez ere urdaileko minbizian erabili izan da, baina bere baliagarritasuna zenbaterainokoa den oraindik ez dago baieztatua. Honen N.G.M. 5 U/ml-koa da.

Hestegorriko minbizietan, gehienetan epidermoide-motako tumoreak izaten direlarik, SCC izena duen T.M.a erabiltzen da. SCC

siglek honako hau esan nahi dute ingelesez: "scamous cell carcinoma". Gehienetan tumoreak oso handia (erresekagaitza) izan behar du sueroan bere kopurua jasoa izateko (honek ere sentsibilitate txikia du). T.M. honen N.G.M. 2 ng/ml-tik behera dago. Hestegorriko minbizietan CEA gutxi erabiltzen da. SCC delakoa umetoki-zerbixeko minbizian ere aipatu izan da. Kontuan izan behar dugu hestegorriko eta zerbixeko epitelio biak ezkata-tsua direla.

PAO (pancreatic antigen oncofetal), areko minbizirako aurkeztu dute. Berria da, eta antigeno onkofetala da; CEA eta AFP bezalakoa. Fetu eta enbrioiaren arean present dago, baina nagusian ez. Badirudi CA 19-9ak baino balio handiagorik ez duela, nahiz eta oraindik azterketa- edo ikerketa-arogan izan.

T.M.ak ebakuntz edo terapi aurretik neurtu behar dira, berez zifra horrek ematen duen informazioagatik kasu batzuetan eta ebakuntz edo terapi ondoren monitorizaziorako duten balioagatik kasu guztietan. T.M.ek jasota dau-

denean ematen dutela informaziorik gehien esan behar da, hau da balio positiboak negatiboak baino argitasun gehiago ematen dutela.

BULARREKO MINBIZIA

Minbizi honetan MCA (bularreko minbiziaren erlazionaturiko antigenoa), CA 15-3 eta CEA dira balioa erakutsi dutenak.

Beste toki batzuetan legez, hemen ere T.M.ek ez dute diagnosi goiztiarrerako balio. Hemen ere, ebakuntz aurrean T.M.ak jasota badaude tumorea handia dela adierazten digute eta alde horretatik iragarpen-balioa dute. T.M.en kopurua normala izateak ez du esan nahi tumorea txikia dela, zeren lehen aipatu bezala, kasu batzuetan nahiz eta tumorea handia izan, ez bait du zirkulazioan T.M.rik erakusten, eta horren arrazoiak ez dira oraindik ongi ezagutzen.

Bularreko minbiziak da emakumeengan minbizirik ohizkoena, arruntena, eta iparramerikarrek erakusten dizkiguten estatistiken arabera, emakume guztien ehuneko seitek hamar bitarteko proportzioak jasango du bere bizitzan zehar minbizi hau.

MCA-ren N.G.M. 12 U/ml, CA 15-3rena 30 Osagai/ml. Adituen esanetan, MCA eta CA 15-3 gai dira ebakuntza eta sendabidearen ondoren berragerpenak azkar (beste metodo batzuekin baino azkarrago) detektatzeko.

MCA da berriena (azkena komertzializatutakoa) eta aztertu ditugun argitarapenen arabera itxaropen handia eduki daiteke T.M. honetaz. Bularreko minbiziaren sendabidean erradioterapia eta kimioterapia ebakuntza kirurgikoa bezain garrantzitsuak direnez, kimioterapiaren ondoren sendabidea eraginkorra izan den ala ez Tumore-Markatzaile honen bidez jakin dezakegu, eta T.M. honek gora egiten badu tumorea berriz hazten ari da, eta hori kimioterapia gehiago behar duenaren seinale da.

Bularreko minbizian, hormona bidezko terapia ere badago. Tumore batzuek hazteko hormonak behar dituztela eta hormona horiekin kontaktuan jartzeko errezeptore bereziak

dituztela ikusi izan da. Errezeptoreak zein tumorek dituen jakitea posible da, eta errezeptoreak blokeatuz gero tumorea ez dela hazten edo garatzen ikusi da. MCA altuena erakusten duten tumoreak, justu estradiol eta progesteronarentzako errezeptore gehien dituztenak dira.

PROSTATAKO MINBIZIA

Prostatako minbizian lagungarri gerta daitezkeen hiru T.M. daude: bi entzimatiakoak (fosfatasa alkalinoa eta fosfatasa azidoa) eta bat immunologikoa (PSA; prostatako antigeno espezifikoa). Entzimatiako deitu ditugunak, gaixotasuna oso aurreraturik eta urruneko metastasiarekin dagoenean bakarrik detektatzen dira. PSA ostera, azkarrago jasotzen da sueroan. Jarraipenean garrantzitsua omen da kontrol jarraietan neurtuz. Ebakuntza ostean daraman profilak erakusten omen du neurri handi batean zein paziente izanen duen berriz ere tumorea edo gaixotasunaren zabal-kundea (metastasiak), eta horren arabera ezarriko zaio sendabidea. PSAren eta fosfatasa azidoaren N.G.M. 3 ng/ml-koa da.

OBULUTEGIKO MINBIZIA

Minbizi honetan CA 125 eta TATI dira aipatuena. TATI (Tumor Associated Trypsin Inhibitor) 1982. urtean obulutegiko tumore mukoso bat zuen paziente batengandik isolatu zuten. Obulutegiko tumore mukosoak bakarrik izanen luke baliagarritasuna, baina bere espezifikotasun ezagatik ez dirudi bere aldeko aholkurik eman daitekeenik. TATIren N.G.M. 30 U/l-koa da. CA 125 da obulutegian baliorik handiena duen T.M.a; ebakuntz ostean jarraipena egitean batez ere. Honen N.G.M. 35 U/ml-koa da.

BARRABLEKO MINBIZIA

Barrabileko tumoreetan, gehienak minbizi enbriogenikoak izaki, AFP eta koriogonado-

trofinaren beta zatia (b-HCG) dira baliagarrienak. b-HCG koriokartzinomaren T.M. tumore espezifikoa da. T.M. biak neurtu behar dira barrabiletako minbiziaren jarraipenean, eta monitorizazioan batez ere b-HCG igotzen ari dela ikusten badugu, koriokartzinoma bategatik barrabila kendu ondoren metastasia agertuko denaren abisu goiztar bezala interpretatu behar dugu. T.M.ak baliagarriak inon badira, minbizi honetan dira. Bi T.M. hauen normaltasunaren goi-mailak (N.G.M.) hauek dira: AFP 20 ng/ml, eta b-HCF 5 mU/ml.

BIRIKETAKO MINBIZIA

Biriketako minbizian, kontuan izan behar da zein minbizi-motarekin ari garen lanean. Tumore ezkatatsua bada, SCC izanzen litzateke teorikoki erabiltzekoa, baina T.M. hau ez da batere sentikorra, eta ez du balio handirik.

Adenokartzinoma bada, CEA erabil daiteke eta honek badu baliagarritasunik, nahiz eta liseri-aparatuan baino askoz ere txikiagoa izan.

Zelula txikietako minbizia bada, NSE da erabili behar dena. NSEk enolasa neurona espezifikoa esan nahi du, eta bere N.G.M. 12 ng/ml-koa da. Biriketako minbizian CEA eta NSE erabiliko genituzke. NSE neuroblastoman da benetan interesgarria, eta ebakuntz edo sendabide ondoren berragarpenak azkarren detektatzen ditu.

Ikusi dugunaren arabera atera ditzakegun ondorioak hauek dira:

- T.M.ek ez dute oraindik minbiziaren "screening" eta diagnostiko goiztiarra egiteko balio.
- Aparatu bakoitzean nahikoa T.M. espezifikoak daude.
- Beti ere "normaltasunaren goi-maila" batekin lan egin behar da, horrek espezifitateaz eta sentsibilitateaz arazoak dituelarik.
- Minbizi batzuetan ebakuntz edo sendabidearen aurretik, tumore-masaren nola-baiteko islada direlako, oso goian daude-

nean oso tumore garatu eta sendagaitza edo erresekagaitza adierazten dute ("iragapen-balioa").

- Beti ere T.M.ak odolean eraman ditzaketen gaixotasun onberak kontuan izan behar dira.
- T.M.ek beren benetako nortasuna pazientearen beste datu eta azterketa klinikoen barnean eta jarraipen edo monitorizazioan hartzen dute; azken honetan batez ere, pazientari ezarri diogun sendabideak sendatu duen ala ez erakutsiko digulako, eta kasu batzuetan terapia sakonagoa edo kantitate handiagoa ezartzearen beharra adieraziko digulako.

Orain arte aipatu ditugun T.M.ak zirkulazioan ibiliagatik odol-pixka batean neurtzekoak dira, hau da, laborategian eta "in vitro" deitu metodoen bidez. Halaber, badaude ehunean neurtzen direnak ere eta oso interesgarriak dira. Esate baterako, tumore bat ebaki dugu eta ez dakigu tumorea osorik kendu dugun edo atera dugun adenopatia (ganglio) patologikoa den ala ez. Horretarako, tumore-mota batzuetan T.M.tara jotzen dute anatomopatologoek. Hortik kanpo, badago zirkulazioko T.M.en beste erabilpen bat ere eta etorkizun handikoa gainera: **INMUNOGAMMAGRAFIA** hain zuzen. Hau "in vitro" metodoa da. Inmunogammagrafia, T.M. bidez eginiko gammagrafia da. Gammagrafia, isotopo erradioaktiboen bidez lortutako imajina erradiografiko berezia da. Pazienteari T.M.aren aurkako antigorputz erradioaktiboa ziztatzan diogu, eta antigorputza antigenoa dagoen lekura joango denez, hau da, tumorera, denbora batera gammagrafia bat eginez gero ehun gaiztoa non dagoen jakin dezakegu.

Ikuspegi honetatik, beste erabilpen bat ere aurrikus dezakegu: antigorputzaren bidez minbiziko zelulen aurkako farmakoak (terapiak) bideratzea. Horrela antigorputzak, gorputzeko beste zelulei minik eman gabe, minbizira zuzenduko lituzke tumorearen aurkako kimioterapikoak. Azken erabilpen hau, oraindik esperimentalki soilik ari dira lantzen.

BIBLIOGRAFIA

- Ychou, M., Rougier Ph., Bidart J.M., et al.: Interêt des marqueurs Tumoraux en cancerologie digestive. *Annales de Chirurgie*, 43, 7: 517–523, 1989.
- Minton J.P., Hoehn J.L., Gerbere D.M. et al.: Results of a 400 patients carcinoembryonic antigen second–look colo–rectal cancer study. *Cancer* 55: 1284–1290, 1985.
- Safi F., Beger H., Bittner R., et al.: CA 19–9 and pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 57: 779–783, 1986.
- Szymendera J.J.: Clinical usefulness of three monoclonal antibody–defined tumor markers: CA 19–9, CA–50 and CA 125. *Tumor Biol.* 7: 333–342, 1986.
- Abelev G.I.: Alpha–fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv. Cancer. Res.* 14: 295–358, 1971.
- Stenmann U.H., Huhtala M.L., Koistinen R., et al.: Immunochemical demonstration of an ovarian cancer associated urinary peptide. *Int. J. Cancer*, 30: 53–57, 1982.
- Lamiquiz Vallejo A., Dominguez Merru–Urrutia M.J., Loizate Totorikaguena A.: Ca 19–9 in biliopancreatic diseases. *The International Journal of Biological Markers* 4,1: 51–51, 1989.
- Lamiquiz Vallejo A., Dominguez Merru–Urrutia M.J., Loizate Totorikaguena A.: Carbohydrate CA–50. A new tumor marker in colorectal cancer. *The International Journal of Biological Markers*, 3,3: 206–7, 1988.
- Hamazoe R., Shigemasa K., Maeta M. et al.: Levels of Tissue Polypeptide Antigen in serum and the progression of gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology* 41: 128–133, 1989.
- Kawwahara M., Terasaki P., Chia D. et al.: Use of four Monoclonal antibodies to detect tumor markers. *Cancer* 58: 2008–2012, 1986.
- Kern K.: Gastric cancer: a neoplastic enigma. *Journal of Surgical Oncology Supplement* 1: 34–39, 1989.
- Chatal J.F., Saccanini J.C., Fumoleau P. et al.: Immunoescintigraphy in colon carcinoma. *J. Nucl. Med.* 25: 307–311, 1984.
- Halila H., Huhtala M.L., Schöder T., et al.: Pancreatic secretory trypsin inhibitor–like immunoreactivity in pancreatectomized patients. *Clinica Chimica Acta* 153: 209–216, 1985.
- Lasson A., Borgström A., Ohlsson K.: Elevated Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor Levels during Severe Inflammatory Disease, Renal Insufficiency, and after Various Surgical Procedures. *Scand. J. Gastroenterol.* 21: 1275–1280, 1986.
- Yoshikama T., Nishida K., Tanigawa M., et al.: Carbohydrate Antigenic Determinant (CA 19–9) and other Tumor Markers in Gastrointestinal Malignancies. *Digestion* 31: 67–76, 1985.
- Nielsen K., Teglbjaerg P.S.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastric adenocarcinomas. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A*, 90: 393–396, 1982.
- Holmgren J., Lindholm L., Persson B., et al.: Detection by monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA–50 in serum of patients with carcinoma. *British Medical Journal* 288: 1479–1482, 1984.
- Munck–Wikland E., Kuylenstierna R., Wahren B, et al.: Tumor Markers Carcinoembryonic Antigen CA–50, and CA 19–9 and Squamous Cell Carcinoma of the esophagus. *Cancer* 62: 2281–2286, 1988.
- Putzki H., Ledwoch J., Student A. et al.: Tumor Markers Carcinoembryonic Antigen, Tissue Polypeptide Antigen, and Carbohydrate Antigen 19–9 in Liver diseases. *Journal of Surgical Oncology.* 37: 133–135, 1988.
- Loizate Totorikaguena A., Lamiquiz Vallejo A. Merru–Urrutia M.J.: Marcadores Tumoraes en cancer gástrico. *LAB 2000*, 25: 31–43, 1990.
- Otsoa Garai J.: Minbiziaren Immunologia. *Elhuyar* 28: I–VIII, 1989.
- Iburguren K.: Inmunitate-sistema: kanpoko erasoetatik babestu behar. *Elhuyar* 27: 16–19, 1989.