

CA125/MUC16 jako diagnostický a prognostický marker pro karcinom ovaria

Luděk Závěský

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Praha

Nejzhoubnější gynekologický nádor, karcinom ovaria, je příčinou více než 50 % úmrtí v této skupině nádorů. Více než 60 % případů je diagnostikováno až v pokročilých stádiích s výrazně sníženou pravděpodobností přežití pacientek. Diagnostické nástroje pro efektivní časnou detekci nebo screening zatím neexistují. Terapeutické možnosti (chirurgická operace, chemoterapie) jsou nedostatečně efektivní, neboť karcinom ovaria se vyznačuje silnou tendencí k recidivě spojenou s chemorezistencí. Jedním z nejdéle a nejrozsáhleji používaným markerem pro diagnostiku primárních nádorů i recidivy je CA125/MUC16. Tento glykoprotein je znám již od 80. let 20. století, ale teprve nejnovější studie odhalují jeho biologické funkce v karcinogenezi a interakcích s buňkami imunitního systému. V tomto článku se blíže podíváme na jeho biologický význam a především na současný stav použití CA125 jako významného diagnostického markeru u karcinomu ovaria. V diagnostice primárních nádorů se totiž začínají objevovat nové markery, navíc je význam monitoringu CA125 z hlediska detekce recidivy zpochybňován rozsáhlými klinickými studiemi, které nenalezly přínos pro dlouhodobé přežití pacientek. Také potenciální význam CA125 v imunoterapii karcinomu ovaria se nezdá být tak velký, jak se předpokládalo.

Klíčová slova: karcinom ovaria, diagnostika, léčba, CA125, HE4, RECAF.

CA125/MUC16 in diagnosis and prognosis of ovarian cancer

The most fatal gynecologic malignancy, ovarian cancer, causes more than 50% deaths in this tumor group. Most of cases (>60%) are diagnosed in advanced stages with poor 5-year survival prognosis. Diagnostic tools for an effective early detection or screening have not been found yet. Treatment possibilities (surgery, chemotherapy) are insufficient while high tendency to recurrence and chemoresistance occurs. CA125/MUC16 has been one of the most extensively used markers for a detection of primary tumors, or recurrence for a long time since its discovery in 80's. However, the structure and biological functions of CA125 have been discovered relatively recently. CA125 may play an important role in carcinogenesis and interactions with cells of immune system. We reviewed the known biological functions and particularly the current state of using this marker as the diagnostic tool in ovarian cancer. Recently, many new markers emerged ambitiously to replace CA125; moreover, the importance of monitoring CA125 for the recurrence detection has also been questioned in large clinical trials. These studies have not found an impact for overall survival/mortality of patients. Also a potential of using CA125 targeted antibodies has not brought previously expected results so far.

Key words: ovarian cancer, diagnostics, treatment, CA125, HE4, RECAF.

Úvod

Nejzhoubnějšímu gynekologickému nádoru – karcinomu ovaria, patří páté místo v žebříčku příčin úmrtnosti žen na rakovinu (zodpovídá za více než 5 % těchto úmrtí) a ačkoli představuje méně než 30 % všech gynekologických malignit, je příčinou více než 50 % úmrtí v této skupině (1, 2). Vysoká mortalita je připisována chybějícím specifickým symptomům v časných stádiích. Tato situace vede k tomu, že většina případů je diagnostikována v pokročilých stádiích s nemocí již značně rozšířenou a obtížně léčitelnou. Ačkoli úspěšnost chemoterapie je relativně vysoká i v pokročilých stádiích (celkově u všech pacientek 80 %–90 %), velmi často (u 60 %–80 %) a velmi brzy (mezi 6 měsíci až 2 lety) dochází k recidivám spojeným s rozvojem chemorezistence k širokému spektru používaných chemoterapeutických přípravků (2, 3).

Je zřejmé, že pro zlepšení prognózy vývoje nemoci u pacientek je nezbytné zvýšit efektivitu diagnostických postupů (např. nalezením vysoce

specifických a senzitivních markerů použitelných pro screening či zdokonalováním zobrazovacích a vyšetřovacích technik), zlepšením terapeutických postupů (chirurgická, chemoterapeutická a biologická léčba) a nalezením prognostických markerů, vhodných pro monitoring vývoje nemoci a zachycení recidivy.

Jedním z nejdéle a nejrozsáhleji používaných a dosud nepřekonaných diagnostických a prognostických markerů je „marker of choice“: CA125. Podívejme se nyní na tento vysokomolekulární glykoprotein z hlediska jeho struktury a funkce, a především z hlediska jeho významu pro diagnostiku, prognózu vývoje nemoci či terapii karcinomu ovaria.

CA125/MUC16 – struktura, výskyt a biologický význam

CA125 (= MUC16) je největší z rodiny transmembránových glykoproteinů – mucinů, které mají význam v řadě buněčných procesů (mezbuněčné interakce, interakce buňka – extra-

celulární matrix, buněčné signalizace, imunitní procesy a procesy spojené s karcinogenezí). Navzdory objevu CA125 již v 80. letech 20. století, o biologické funkci CA125 není mnoho známo. Jeho struktura (popsána teprve v roce 2001) zahrnuje tři hlavní části: C-terminální doménu (obsahuje extracelulární doménu, transmembránovou doménu a cytoplazmatický konec), N-terminální doménu a centrální doménu.

CA125 je normálně exprimován různými epiteliálními tkáněmi (povrch oka, horní dýchací trakt), mezotelem lemujícím tělní dutiny, dále vnitřními a reprodukčními orgány. Předpokládá se protektivní a lubrikační význam v těchto tkáních. Sporná je role v reprodukci (vyskytuje se v seminální tekutině, vejcovodech, děloze) i jeho výskyt v normální tkáni ovaria. Naopak zvýšená exprese CA125 byla nalezena nejen u karcinomu ovaria, ale i u různých dalších gynekologických onemocnění (karcinomy endometria a endocervixu, benigní ovariální cysty, myomy, endometrióza), lymfomu či jaterního a renálního selhání (4, 5).

Onkologie 2012; 6(2): 65–67

Uvolňování CA125 z povrchu ovaria a možnost jeho následné detekce v séru vedla k brzkému zavedení CA125 jako markeru pro diagnózu karcinomu ovaria, o jehož aktivitách v ovarialní karcinogenezi ovšem nebylo dlouho známo téměř nic. Teprve nejnovější studie ukazují, jak tento glykoprotein může působit, ačkoli se tyto práce vyznačují kontroverzními výsledky.

Především, tento mucin může vykazovat jak proadhezivní, tak antiadhezivní aktivity. Schopnost vazby s mezotelinem produkovaným mezoteliálními buňkami lemuujícími peritoneum může vést k metastatickému šíření nádorových buněk. Naopak antiadhezivní schopnost může vést k tomu, že nádorové buňky ovaria se brání vytvoření vazby s cytotoxickými NK buňkami (6). K úniku dohledu imunitního systému nad nádorovými buňkami může ale vést opět proadhezivní schopnost CA125, tentokrát vazbou s galektinem-1 (lektin exprimovaný imunitními buňkami), vedoucí k zabránění patřičné imunitní odpovědi (7). Recentně (v letech 2004 a 2010) byly nalezeny doklady, že CA125 může vazbou na inhibiční receptor Siglec-9 (exprimovaný buňkami imunitního systému) blokovat funkce nejen NK a T buněk imunitního systému, ale též B buněk a monocytů (5), což může vést k potlačení protinádorové odpovědi imunitního systému.

Několik experimentálních studií používajících „knockdown“ technologie (zjednodušeně řečeno blokuji funkci CA125) u buněčných kultur nádorových buněk se rozchází ve výsledcích ohledně detailní role CA125 v ovarialní karcinogenezi. Jedni autoři našli zvýšenou motilitu (pohyblivost) a invazivnost po inaktivaci CA125 současně s aktivací epiteliálně-mezenchymální transice (8), opačné výsledky však byly zaznamenány v jiných studiích (9, 10). Ukazuje se tak, že role CA125 v ovarialní karcinogenezi je významná a zasluhuje si další výzkumy.

CA125 a jeho role v diagnostice karcinomu ovaria

Zatímco časná stadia karcinomu ovaria jsou většinou asymptomatická, cca 62 % patientek je diagnostikováno v pokročilých stádiích, kdy je pravděpodobnost 5letého přežití 10 %–30 %, oproti cca 70 % pravděpodobnosti 5letého přežití u časných stadií (11).

Rutinní diagnostické vyšetření zahrnuje vyšetření páneve (především vaginální a rektovaginální palpační vyšetření), transvaginální ultrazvuk a stanovení CA125 markeru v séru. Jako hlavní symptomy asociované s karcinomem ovaria se ukázaly bolest břicha/pánevní oblasti, zvětšení břicha/nadýmání a pocit plnosti/potíže s příjmem potravy. Tyto projevy byly zohledněny

v indexu (tzv. „Ovarian Cancer Symptom Index“), který je považován za pozitivní, pokud má žena některý z uvedených symptomů < 1 rok, ale při frekvenci > 12 případů za měsíc.

Samostatné použití CA125 vede k rozdílné senzitivitě u časných a pokročilých stadií. Stadia I a II se vyznačují velmi nízkou senzitivitou (50 %), zatímco u stadií III a IV je významně vyšší (80 %–90 %) (12, 13). Další údaje o senzitivitě a specifitě CA125 z různých studií ukazují rozpětí senzitivity 40 %–83 % a specifity 79 %–96 % (14).

Jako samostatný marker se CA125 pro plošný screening karcinomu ovaria nemůže uplatnit, a to právě díky nedostatečné senzitivitě a specifitě. Tento fakt vedl k intenzivnímu hledání doprovodných markerů, které by v kombinaci s CA125, případně samostatně mohly být použity pro tyto účely.

Další potenciální diagnostické markery pro detekci karcinomu ovaria

Z výše uvedených důvodů se CA125 může kombinovat s markerem HE4 (např. v rámci algoritmu ROMA) a různými cut-off hodnotami pro pre-menopauzální ženy (50 U/ml), pre-menopauzální ženy s perorální antikoncepcí (40 U/ml) a post-menopauzální ženy (35 U/ml) (15). HE4 (Human epididymis 4, WFDC2) se v posledních letech ukazuje jako velmi nadějný marker, se slibnými hodnotami senzitivity (83,4 %) a specifity (84,6 %) (14), a je v současnosti velmi intenzivně studován z hlediska diagnostického potenciálu. Patří do proteinové rodiny „Whey Acidic Protein domain“ a podobně jako u CA125 jeho zřetelné biologické role nejsou dosud známy.

Další slibný marker je např. RECAF („the receptor for the circulating fetal protein alpha-fetoprotein“), jehož použití v kombinaci s CA125 vedlo k 75,7 % senzitivitě u stadií I a II, která dosáhla 88,2 % u stadií III a IV, při 100 % specifitě (16). Existuje však řada dalších testovaných diagnostických markerů s potenciálem pro detekci karcinomu ovaria (17).

Význam CA125 v prognóze recidivy nemoci a jeho význam pro přežití patientek s karcinomem ovaria

Pokrok v chirurgické léčbě a chemoterapii vedl k prodloužení celkového přežití patientek z 20 měsíců (70. léta 20. století) až na nyníšších 65 měsíců, celkové 5leté přežití se zlepšilo z 36 % na 44 % (11). Recidiva zůstává hlavním problémem, u časných stadií k ní dojde u 25 % patientek, u pokročilých stadií je to více než 80 %.

Hladiny sérového CA125 jsou zvýšeny 2–5 měsíců před klinickými projevy relapsu, se sen-

zitivitou 62 %–4 % a specifitou 91 %–100 %. V současnosti publikované výsledky různých klinických studií sledujících monitoring CA125 společně s ultrazvukovým vyšetřením přinesly zpochybnění takového monitoringu z hlediska významu pro mortalitu patientek, ve vztahu k potenciálním rizikům spojeným s falešně pozitivními výsledky a následujícími zákroky (2, 18, 19). Nicméně, současně existuje řada důvodů pro zachování monitoringu, např. s rozvojem nových terapeutických postupů.

Imunoterapie za použití protilátek proti CA125

Základem imunoterapeutických postupů je představa, že tumor lze redukovat a zničit podáváním imunologicky aktivní složky. Zde existují dva přístupy. Prvním je pasivní imunizace, zahrnující při jednom z častých postupů odebrání lymfocytů, ex vivo identifikaci efektorových T lymfocytů s antitumorovou aktivitou, jejich pomnožení za použití růstových faktorů a zpětnou aplikaci do dárcovské pacientky.

Vakcíny představují druhý typ, tedy aktivní imunizaci, a mohou být antigen-specifické, nebo antigen-nespecifické (odvozené většinou z tumoru). Tyto antigen-nespecifické vakcíny mohou být např. dendritické buňky, při jejichž přípravě dojde ke vpravení lyzátu z tumorových buněk. Takto upravené buňky fungují jako antigen-prezentující buňky a mohou zvýšit protinádorovou odpověď imunitního systému. Antigen-specifické vakcíny zahrnují vakcíny založené na peptidech (nádorově specifických), dendritických buňkách, virových vektorech nebo protilátkách (protilátková terapie). A právě u posledně jmenované skupiny má velký význam právě CA125.

Protilátková terapie je založena na vazbě epitopu tumorového antigenu a protilátky. Výsledkem může být neutralizace antigenu, opsonizace, aktivace komplementu a protilátkami aktivovaná cytotoxicita. Na začátku 90. let 20. století bylo zjištěno, že podání anti-CA125 protilátky může vyvolat CA125-specifickou imunitní odpověď. Terapie mířená na CA125 může vyvolat buněčnou nebo humorální imunitní odpověď. Při buněčné odpovědi je výsledkem aktivace Th buněk a cytotoxických T buněk jako následek tvorby komplexu antigen-protilátka a prezentace antigenu po zpracování antigen-prezentujícími buňkami. Příkladem je přípravek Oregovomab, který bohužel v rozsáhlých klinických studiích nepřinesl zlepšení přežití patientek, patrně v důsledku aplikace protilátky v okamžiku nízké hladiny CA125 po proběhnuté léčbě.

Humorální odpověď může vyvolat použití tzv. Ab2 protilátek („anti-idiotyp antibodies“), zaměřených proti podaným monoklonálním protilátkám, ale Ab2 mohou také mimikovat antigen a vyvolat tak tvorbu protilátek (podobných použité monoklonální), zvaných Ab3 („anti-anti-idiotyp antibodies“). Příkladem je přípravek Abagovomab, jehož klinické studie ukazují možný pozitivní vliv na celkové přežití pacientek, ale definitivní výsledky z fáze III dosud nebyly publikovány (20).

Budoucnost markeru CA125

Nejnovější studie zaměřené na vlastní funkci glykoproteinu CA125 ukazují, že může hrát významnou roli v ovariální karcinogenezi, spoje-né patrně s procesy epiteliálně-mezenchymální tranzice a také fungováním imunitního systému. Mnoho recentních studií je zaměřeno na nahrazení CA125 relevantnějšími diagnostickými markery, ale dosud nebyly takové nalezeny a klinicky zvali-dovány na rozsáhlých souborech pacientek s různými histologickými typy karcinomu ovaria.

Protože pro efektivní léčbu je nezbytné znát faktory a mechanismy související se vznikem, šířením a adaptační schopností nádorových buněk, je možné, že se CA125 stane znovuob-jeveným klíčem (patrně jedním z mnoha) k po-chopení těchto procesů. Zpochybnění významu monitoringu CA125 v rámci detekce recidivy, kte-rá bohužel nevede k lepšímu celkovému přežití, je velkou výzvou pro nalezení efektivnější léčby u pacientek s pokročilými stadii nemoci.

Autor děkuje za podporu PRVOUK-P27/LF1/1.

Literatura

1. Jemal A, Siegel R, Xu JQ, et al. Cancer Statistics, 2010. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60(5): 277–300.
2. Salani R, Backes FJ, Fung MFK, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011; 204(6): 466–478.
3. van Jaarsveld MTM, Helleman J, Berns EMJJ, et al. MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2010; 42(8): 1282–1290.
4. Bafna S, Kaur S, Batra SK. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene* 2010; 29(20): 2893–2904.
5. Belisle JA, Horibata S, Jennifer GAA, et al. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. *Molecular Cancer* 2010; 9: 118.
6. Gubbels JAA, Felder M, Horibata S, et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells. *Molecular Cancer* 2010; 9: 11.
7. Seelenmeyer C, Wegehingel S, Lechner J, et al. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *Journal of Cell Science* 2003; 116(7): 1305–1318.
8. Comamala M, Pinard M, Theriault C, et al. Downregulation of cell surface CA125/MUC16 induces epithelial-to-mesenchymal transition and restores EGFR signalling in NIH: OVCAR3 ovarian carcinoma cells. *British Journal of Cancer* 2011; 104(6): 989–999.
9. Theriault C, Pinard M, Comamala M, et al. MUC16 (CA125) regulates epithelial ovarian cancer cell growth, tumorigenesis and metastasis. *Gynecologic Oncology* 2011; 121(3): 434–443.
10. Reinartz S, Failer S, Schuell T, Wagner U. CA125 (MUC16) gene silencing suppresses growth properties of ovarian and breast cancer cells. *Eur J Cancer* (2011); doi: 10.1016/j.ejca. 2011.07.004.
11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.

12. Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 with Cancer Antigen 125 as a Tumor Marker in Patients with Malignant and Nonmalignant Diseases. *Clinical Chemistry* 2011; 57(11): 1534–1544.
13. Lutz AM, Willmann JK, Drescher CW, et al. Early Diagnosis of Ovarian Carcinoma: Is a Solution in Sight? *Radiology* 2011; 259(2): 329–345.
14. Jacob F, Meier M, Caduff R, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecologic Oncology* 2011; 121(3): 487–491.
15. Skates SJ, Mai P, Horick NK, et al. Large Prospective Study of Ovarian Cancer Screening in High-Risk Women: CA125 Cut-Point Defined by Menopausal Status. *Cancer Prevention Research* 2011; 4(9): 1401–1408.
16. Tcherkassova J, Abramovich C, Moro R, et al. Combination of CA125 and RECAf biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Tumor Biology* 2011; 32(4): 831–838.
17. Hussein Zadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecologic Oncology* 2011; 120(1): 152–157.
18. Lee CK, Friedlander M, Brown C, et al. Early Decline in Cancer Antigen 125 as a Surrogate for Progression-Free Survival in Recurrent Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(17): 1338–137.
19. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. Effect of Screening on Ovarian Cancer Mortality The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2011; 305(22): 2295–2303.
20. Leffers N, Daemen T, Boezen HM, et al. Vaccine-based clinical trials in ovarian cancer. *Expert Review of Vaccines* 2011; 10(6): 775–784.

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2012

RNDr. Luděk Závěský, Ph.D.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN
Albertov 4, 128 00 Praha 2
ludek.zavesky@vfn.cz*
