



Screening for Tumours in Paraneoplastic Syndromes: Report of an EFNS Task Force
European Journal of Neurology 2011; 18: 19-27

Naviko paieška esant paraneoplaziniam sindromui: EFNS darbo grupės pranešimas

M. J. Titulaer
R. Soffietti
J. Dalmau
N. E. Gilhus
B. Giometto
F. Graus
W. Grisold
J. Honnorat
P. A. E. Sillevs Smitt
R. Tanasescu
C. A. Vedeler
R. Voltz
J. J. G. M. Verschuuren

Santrauka. Paraneoplaziniai neurologiniai sindromai (PNS) beveik visada nustatomi anksčiau nei piktybinis navikas. Esant PNS, naviko paieška itin svarbi, nes nurodo prognozę ir leidžia parinkti tinkamą gydymą. Taigi, auglį reikia nustatyti kiek galima anksčiau.

Tikslai: Pateikti navikų, susijusių su klasikineis PNS, paieškos rekomendacijas. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, timoma, krūties vėžys, kiaušidžių vėžys ir teratoma bei sėklidžių navikai aptariami kartu su paraneoplaziniu limbiniu encefalitu, poūme sensorine neuronopatija, poūme autonomine neuropatija, paraneoplazine smegenėlių degeneracija, paraneoplaziniu opsoklonusu-mioklonusu, Lambert-Eaton miasteniniu sindromu (LEMS), miastenija ir paraneoplaziniu padidėjusiu periferinių nervų jaudrumu.

Metodai: Yra daug IV klasės tyrimų; vienas tyrimas siekė III lygio įrodymus. Nepateikta įrodymais pagrįstų A-C lygių rekomendacijų, bet bendru sutarimu pateiktos geros praktikos nuorodos.

Rekomendacijos: Antikūnų tipas ir, kiek rečiau, klinikinis sindromas apsprendžia esamo naviko riziką ir tipą. Krūtinės ląstos atrankiniams tyrimams rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT), jei ji neigiama, tuomet tikslinga atlikti fluorodeoksigliukozės - pozitronų emisijos tomografiją (FDG-PET). Krūties vėžio atrankiniam tyrimui taikoma mamografija, vėliau MRT. Dubens sričiai tirti pirmojo pasirinkimo yra ultragarso metodas (UG), vėliau, esant reikalui, tikslinga atlikti KT. Asmenims, sergantiems dermatomiozitu, reikia atlikti krūtinės ląstos / pilvo KT, dubens UG ir moterims mamografiją, jaunesniems nei 50 metų vyrams sėklidžių UG bei kolonoskopiją vyrams ir moterims daugiau kaip 50 metų amžiaus. Jei pirminiai atrankiniai tyrimai yra neigiami, šiuos tyrimus reikia pakartoti po 3-6 mėnesių, ir atlikti juos kas 6 mėnesius iki 4 metų. Esant LEMS, pakanka atrankos tyrimus atlikti 2 metus. Esant tiems sindromams, kai tik dalis pacientų turi piktybinį auglį, vėžio žymenys turi papildomos vertės nustatant galimą naviką.

Raktažodžiai: vėžys, neurologija, paraneoplazinis, atranka.

Neurologijos seminarai 2011; 15(49): 215-222

PAGRINDIMAS

Paraneoplaziniai neurologiniai sindromai (PNS) yra reti, jie pasireiškia kaip „atokus vėžio poveikis“, kuris nėra sukeltas tiesioginio naviko spaudimo, metastazių, infekcijos, mitybos sutrikimų ar vėžio gydymo. Tarp su PNS susijusių auglių dažniausias yra smulkiųjų ląstelių plaučių

*Iš anglų kalbos vertė gydytoja neurologė I. Sereikė
(VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos
Neurologijos centras)*

1 lentelė. Paraneoplaziniai sindromai ir su jais susiję antikūnai bei navikai. Dažniausi antikūnai ir augliai paryškinti.

Neurologinis sindromas	Antikūnas	Navikas	Literatūra
Encefalomielitas / limbinis encefalitas	Anti-Hu, anti-Ma2 , anti-CV2/CRMP5, anti-VGKC, anti-Ri, anti-amfifizinas, anti-GABA _B R, anti-AMPA, anti-GAD	SLPV, sėkliųjų navikai , timoma, neuroblastoma, prostatos karcinoma, krūties vėžys, Hodžkino limfoma	[6, 50, 63, 72–75]
Smegenėlių degeneracija	Anti-Yo, anti-Hu , anti-VGCC, anti-CV2/CRMP5, anti-Ma2, anti-Ri, anti-Tr, anti-GAD, anti-mGluR1-	SLPV, kiaušidžių vėžys, krūties vėžys, Hodžkino limfoma , timoma	[8, 48, 51, 76, 77]
Smegenų kamieno encefalitas / opsoklonusas-mioklonusas	Anti-Ri, anti-Ma2 , anti-Hu, anti-amfifizinas	Krūties vėžys, kiaušidžių vėžys, sėklidžių vėžys, SLPV, neuroblastoma (vaikams)	[50, 78]
Encefalitas su psichiatriniais simptomais, traukuliais, diskinezijomis, distonija ir autonominiu nepakankamumu	Anti-NMDAR	Kiaušidžių teratoma, sėklidžių teratoma, SLPV	[5, 79]
Neuromiotonija	Anti-VGKC	Timoma, SLPV	[19]
Lambert-Eaton myasteninis sindromas	Anti-VGCC	SLPV	[80]
Miastenija	Anti-AChR	Timoma	[81]
Poūmė sensorinė neuronopatija	Anti-Hu , anti-CV2/CRMP5, anti-amfifizinas	SLPV , krūties vėžys, kiaušidžių vėžys	[6, 82]
Poūmė sensorinė neuropatija	Anti-gAChR, anti-Hu	SLPV , timoma	[82]
Sustingusio žmogaus sindromas	Anti-amfifizinas , anti-GAD	Krūties vėžys , SLPV	[83–86]
Su vėžiu susijusi retinopatija	Anti-rekoverinas	SLPV , endometrio vėžys	[87–89]

SLPV – smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

vėžys (SLPV) [1]. Kiti augliai, susiję su PNS, yra timoma, kiaušidžių karcinoma ir teratoma, krūties vėžys, sėklidžių augliai ir Hodžkino liga. PNS pasireiškia 1–3 % pacientų su SLPV [2, 3], tai yra daug rečiau nei kitos su naviku susijusios komplikacijos [4]. Visgi PNS atpažinimas ir diagnostika yra svarbu, nes neurologiniai simptomai dažniausiai pasireiškia iki tiesioginių pirminio naviko požymių [5–8], gydymas ankstyvose stadijose leidžia tikėtis geresnių rezultatų. Tinkamas gydymas taip pat svarbu, nes dauguma paraneoplazinių sindromų sukelia sunkią negalią.

PNS diagnozės kriterijai ir gydymas neseniai publikuoti „PNS Euronetwork“ [9], naujoje „Dalmau“ apžvalgoje [10] ir EFNS darbo grupės rekomendacijose 2006 m. [11]. Šiame straipsnyje pateikiamos PNS atrankos tyrimų rekomendacijos.

METODAI

Darbo grupė nusprendė nustatyti auglio paieškos metodus esant šiems klasikiniams PNS [9]: Lambert-Eaton miasteninis sindromas (LEMS), paraneoplazinis limbinis encefalitas (PLE), poūmė sensorinė neuronopatija (PSN), poūmė autonominė neuropatija (PAN), paraneoplazinė smegenėlių degeneracija (PSD), paraneoplazinis opsoklonusas-mioklonusas (POM), paraneoplazinis padidėjęs periferinio nervo jaudrumas (PPPNJ), miastenija (MG) ir paraneoplazinė retinopatija (su vėžiu susijusi retinopatija, CAR). Trumpai minimas dermatomiozitas. Neįtrauktos paraproteininės neuropatijos.

Klinikiniai sindromų požymiai nėra aprašomi, tačiau tekste ir lentelėse nurodoma susijusi literatūra. Lentelėse nurodomas ryšys tarp klinikinio sindromo, antikūnų ir susijusių navikų. Atrankiniai navikų tyrimai aprašomi pagal esamą literatūrą. Jei nėra aprašymo, rekomendacijos suformuluotos remiantis naviko paieškos taktika bendroje populiacijoje ar didelės rizikos pacientams.

Paieška atlikta anglų kalbos literatūroje iš Cochrane duomenų bazės, MedLine ir PubMed, naudojantis šiais raktažodžiais: „LEMS“, „limbinis encefalitas“, „sensorinė neuronopatija“, „autonominė neuropatija“, „smegenėlių ataksija“, „opsoklonusas-mioklonusas“, „neuromiotonija“, „miastenija“ ir „CAR“ kartu su „ištyrimas“ arba „atranka“. Taip pat ieškota šių žodžių: „smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys“, „timoma“, „krūties karcinoma“, „kiaušidžių teratoma“, „kiaušidžių karcinoma“, „sėklidžių“, „Hodžkino“ kartu su „paraneoplazinis“ ir „atranka“. Taip pat ieškota šių žodžių: „Hu“, „CV2“ ar „CRMP5“ ar „CRMP-5“, „Yo“, „Ri“, „Ma2“, „amfifizinas“, „rekoverinas“, „Tr“, „VGCC“ (nuo įtampos priklausomi kalcio kanalai), „acetilcholinai“, „VGKC“ (nuo įtampos priklausomi kalio kanalai), „NMDA“ (N-metil-D aspartato rūgštis), „AMPA“ (-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazolio-propionatas), „GAD“ (glutamino rūgšties dekarboksilazė) ir „GABAR“ (-aminosviesto rūgšties receptoriai) kartu su „paraneoplazinis“ ir „atranka“. Tik viename tyrime pasiekti III lygio įrodymai [7], kituose tyrimuose pateikti IV lygio įrodymai. Negalima suformuluoti A, B ar C lygio rekomendacijų, tačiau, remiantis EFNS nuorodomis [12], bendru sutarimu suformuluotos geros praktikos nuorodos.

2 lentelė. Su neurologiniu sindromu ir naviku susiję paraneoplaziniai antikūnai. Dažniausias susijęs naviko tipas paryškintas.

	Navikas nustatomas (%) [90]	Neurologinis sindromas	Navikas	Literatūra
Ne paviršiaus antigeno antikūnai, susiję su PNS				
Anti-Hu (ANNA-1)	98	Encefalomyelitas, limbinis encefalitas, sensorinė neuropatija, smegenėlių degeneracija, autonominė neuropatija	SLPV , neuroblastoma, prostatos vėžys	[6, 20, 22, 51, 82, 91, 92]
Anti-Yo (PCA1)	98	Smegenėlių degeneracija	Kiaušidžių karcinoma , krūtys vėžys	[8, 20, 47, 48, 77]
Anti-CV2/CRMP5	96	Smegenėlių degeneracija, sensorinė (motorinė) neuropatija, chorėja, limbinis encefalitas, encefalomyelitas, optinis neuritas	SLPV, timoma	[20, 92-94]
Anti-Ma2 (anti-Ta)	96	Limbinis encefalitas, smegenų kamieno encefalitas, smegenėlių degeneracija	Sėklidžių navikas (vyrams < 50 m.), plaučių vėžys, krūtys vėžys	[50, 72, 95]
Anti-Ri (ANNA-2)	97	Opsoklonusas-mioklonusas, smegenų kamieno encefalitas, smegenėlių degeneracija	Krūtys vėžys, SLPV , ginekologiniai augliai	[77, 78, 96, 97]
Anti-amfifizinas	95	Sustingusio žmogaus sindromas, encefalomyelitas, sensorinė (motorinė) neuropatija	Krūtys vėžys, SLPV , kiaušidžių vėžys	[83-85, 97]
Anti-rekoverinas	99	Su vėžiu susijusi retinopatija	SLPV , endometro vėžys, timoma, prostatos vėžys	[87-89]
Anti-Tr	89	Smegenėlių degeneracija	Hodžkino limfoma	[22, 76, 98, 99]
Anti-GAD	8 ^a	Smegenėlių degeneracija, limbinis encefalitas, sustingusio žmogaus sindromas	SLPV , plaučių vėžys, užkrūčio liaukos vėžys, kasos vėžys, inkstų ląstelių vėžys	[75, 86]
Paviršiaus antigeno antikūnai, susiję su PNS				
Anti-VGCC	55	Lambert-Eaton miasteninis sindromas, ^b smegenėlių degeneracija	SLPV	[51, 80, 100]
Anti-AChR	15	Miastenija	Timoma	[81]
Anti-gAChR	15	Autonominė neuropatija	SLPV, timoma	[101, 102]
Anti-NMDAR	9-56	Encefalitas su psichiatriniais simptomais, traukuliais, diskinezijomis, distonija ir autonominiu nepakankamumu	Kiaušidžių teratoma , sėklidžių teratoma	[5, 79]
Su anti-VGKC susiję baltymai (LGI1, CASPR2)	25-31	Limbinis encefalitas, neuromiotonija, Morvano sindromas	Timoma, SLPV	[19, 103, 104]
Anti-GABA _B R	47	Limbinis encefalitas	SLPV , plaučių vėžys	[63]
Anti-AMPA	70	Limbinis encefalitas	Timoma, plaučių vėžys, krūtys vėžys	[74]
Antikūnai, minimi atvejų aprašymuose				
Anti-mGluR1-		Smegenėlių degeneracija	Hodžkino limfoma	[105]
ANNA-3		Encefalomyelitas, sensorinė neuropatija	SLPV	[106]
PCA-2		Encefalomyelitas, smegenėlių degeneracija	SLPV	[107]
Anti-Zic4		Smegenėlių degeneracija	SLPV	[108]

^aGalimai susijęs su anti-GABA_BR.^bBeveik visada susijęs su naviku.

PNS – paraneoplazinis neurologinis sindromas; SLPV – smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

NAVIKO PAIEŠKA PACIENTAMS SU PNS IR PARANEOPLAZINIAIS ANTIKŪNAIS

Nustačius PNS diagnozę, susijusių paraneoplazinių antikūnų nustatymas yra reikšmingas, kadangi naviko tipas ir jo tikimybė dažniausiai priklauso nuo susijusio antikūno. Ryšys tarp PNS, antikūnų ir naviko apibendrintas 1 ir 2 lentelėse. Dėl klinikinio PNS apibrėžimo skaitytojai nurodoma literatūra lentelėje, išsamios apžvalgos [10, 13–15] ir EFNS darbo grupės nuorodos: PNS gydymas [11]. Atrankiniai auglio paieškos tyrimai priklauso nuo naviko tipo.

Siekiant nustatyti rizikos veiksnius ir kliniškinis ar subkliniškinis požymius, reikalinga išsami anamnezė, taip pat ištyrimas, įskaitant dubens organų tyrimus (rektalinis tyrimas dėl prostatos karcinomos vyrams; sėklidžių tyrimas dėl sėklidžių navikų vyrams bei ginekologinis ištyrimas moterims dėl kiaušidžių vėžio) ir krūtų ištyrimą. Kadangi augliai gali kilti iš daugelio organų ar kūno dalių, atrankiniai tyrimai reikalauja daugelio specialistų dėmesio.

SMULKIŪJŲ LAŠTELIŲ PLAČIŲ VĖŽYS

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys buvo nustatytas 96 % pacientų su LEMS per 1 metus [7]. Yra pavieniai pranešimai apie daugiau nei 2 metų laiko tarpą tarp PNS simptomų pradžios ir SLPV nustatymo, bet dauguma šių pranešimų pateikti iki plataus standartinio atrankos protokolo taikymo, taikytas blogesnės kokybės KT skenavimas [7, 16–19]. Aprašytas vienas pacientas su 54 mėnesių intervalu, kai buvo taikyta fluorodeoksi gliukozės-pozitronų emisijos tomografija (FDG-PET) [20], tačiau šiam pacientui buvo skirta chemoterapija nustačius paraneoplazinį encefalomielitą, nors pradinis KT skenavimas buvo neigiamas.

Krūtinės ląstos rentgeno tyrimas yra nepakankamas, nes jo jautrumas siekia tik 43 %. Krūtinės ląstos KT skenavimo jautrumas siekia 83 % pirmojo tyrimo metu, bendras jautrumas siekia 92 % asmenims su LEMS [7]. Prancūzų tyrime, įprastinis krūtinės ląstos rentgeno ir KT tyrimai nustatė 71 iš 85 SLPV (84 %) asmenims su PNS [20]; 15 pacientų su anti-Hu sindromu, aprašytu anksčiau, tokio paties ištyrimo jautrumas siekė 80 % [21]. Vokiečių tyrime, kuriame dalyvavo 8 pacientai su anti-Hu antikūnais, krūtinės ląstos KT nustatyti tik 3 iš 6 navikų [22]. Kadangi vienas pacientas turėjo neuroblastomą, vienam PNS pasireiškė kartu su SLPV recidyvu, tiriamųjų skaičius buvo nedidelis, manome, kad krūtinės ląstos KT jautrumas, nustatant SLPV asmenims su PNS, siekia 80–85 %.

FDG-PET turi papildomos vertės lyginant su krūtinės ląstos KT. Kadangi FDG-PET tik neseniai tapo plačiai prieinamu tyrimu, šis metodas nebuvo lygintas dideliuose tyrimuose. Tyrime, kuriame dalyvavo 19 pacientų su LEMS [7] ir 13 pacientų su skirtingais PNS [22], tiesiogiai lyginta krūtinės ląstos KT ir FDG-PET. Kituose tyrimuose vertintas FDG-PET taikymas po pradinės neigiamos krūtinės ląstos KT asmenims su skirtingais PNS [20, 23, 24]. Visi

rezultatai rodo papildomą FDG-PET reikšmę. Laikotarpis tarp pradinės KT ir FDG-PET neleidžia nustatyti šios kombinacijos tikslumo pradinės atrankos metu. FDG-PET ir KT tyrimų kombinacija gali suteikti naujų galimybių, tačiau trūksta patvirtinančių duomenų.

Bronchoskopija nesuteikia papildomos informacijos asmenims su LEMS, jei vizualiniai tyrimai yra normalūs [7]. Dažnai vieninteliai pakitimai būna tarpuplaučio limfiniuose mazguose, taigi dėmesį reikia kreipti būtent į šį regioną. Minimaliai invazyvūs metodai, pavyzdžiui, endoskopinė ultragarsinė plonos adatos aspiracija, sumažina mediastinoskopijos ir torakotomijos poreikį esant SLPV (nesant PNS) 70 % [25]. Mediastinoskopija (ir galiausiai torakotomija) kartais būtina histologinei ar citologinei diagnozei. Papildoma minėtos plonos adatos aspiracijos vertė, jei vizualiniai tyrimai neigiami, nėra žinoma.

Rekomendacija

SLPV ieškoma atliekant krūtinės ląstos KT, po to, esant reikalui, FDG-PET arba abu šiuos tyrimus kartu (geros praktikos nuoroda).

TIMOMA

Krūtinės ląstos KT šiuo metu yra laikoma pirmojo pasirinkimo tyrimu ieškant timomos. Krūtinės ląstos rentgeno tyrimas gali parodyti tikrai tarpuplaučio praplatėjimą ir nėra jautrus metodas [26]. Viename retrospektyviniame tyrime, kuriame tiesiogiai lyginta krūtinės ląstos KT ir MRT, nustatyta, kad KT jautrumas yra toks pats, kaip ir MRT [27]. Krūtinės ląstos KT jautrumas yra vidutinis (75–88 %), specifiskumas mažesnis (42–81 %); daugiausia problemų iškyla diferencijuojant užkrūčio liaukos hiperplaziją (susijusią su ankstyvos pradžios miastenija) nuo timomos [28]. Patikimumas šiame tyrime buvo mažesnis, nei tikėta, tikriausiai dėl ilgos tyrimo trukmės (1989–2003), nes KT metodai sparčiai vystėsi tyrimo metu. Sunkumai, atskiriant hiperplaziją nuo timomos, išryškėjo ir Kanados tyrime [29]. FDG-PET, taip pat ir FDG-PET bei KT kombinacija [32] buvo naudinga atskiriant užkrūčio liaukos hiperplaziją, timomą ir užkrūčio liaukos karcinomą [30, 31].

Rekomendacija

Timomos ieškoma atliekant krūtinės ląstos KT (po to esant reikalui FDG-PET) arba abu šiuos tyrimus kartu (geros praktikos nuoroda).

KRŪTIES VĖŽYS

Mamografija parodė krūties vėžį ar infiltruotus limfmazgius 83 % pacienčių su paraneoplazine smegenėlių degeneracija (PSD), anti-Yo antikūnais ir krūties vėžiu [8]. Krūtinės ląstos KT nustatyti metastaziniai pakitimai limf-

mazgiuose kitoms dviem pacientėms. Atvejų ir atvejų grupės aprašymuose pateikta papildoma FDG-PET nauda, lyginant su mamografija, ultragarso (UG) tyrimu, KT ir MRT pacientėms su PNS [20, 33–35]. Vienai pacientei krūties vėžio diagnozė nustatyta tik po 5 metų po PSD diagnozės, nepaisant adekvataus kartotinio krūtinės ląstos / pilvo KT ir FDG-PET tyrimų [34].

Daug tyrimų atliekama ieškant atrankos tyrimų metodų asmenims, turintiems didelę krūties vėžio riziką, tačiau po grupis su PNS atskirai netirtas. Olandų prospektyviniame kohortų tyrime nustatytas didesnis MRT jautrumas (80 %), lyginant su mamografija (33 %), 1 909 pacientėms su šeimine ar genetinė krūties vėžio predispozicija [36]. Amerikos 609 pacienčių (besimptomų, didelės rizikos moterų su neigiama ankstesne mamograma) kohortų tyrime lyginta mamografija, UG ir MRT vertė 2 metus. Krūties vėžys nustatytas 18 pacienčių, jautrumas buvo atitinkamai 44 %, 17 % ir 71 % [37]. Penkiuose kituose kohortų tyrimuose lyginta MRT su mamografija ir UG moterims, kurių bendra krūties vėžio rizika viršijo 20–25 %; nustatyti panašūs rezultatai: MRT jautrumas siekė 77–100 %, mamografijos – 16–40 %, UG – 16–40 % [37]. Naujos JAV krūties vėžio tyrimų rekomendacijos siūlo taikyti MRT tyrimą kartu su mamografija moterims, kurių bendra šio vėžio rizika viršija 25 % [38, 39].

Rekomendacija

Krūties vėžio ieškoma atliekant mamografiją, po to, esant reikalui, krūties MRT. Jei tyrimai neigiami, rekomenduojama atlikti FDG-PET/KT (geros praktikos nuoroda).

KIAUŠIDŽIŲ TERATOMA IR KARCINOMA

Geriausias metodas atlikti atrankinius kiaušidžių tyrimus priklauso nuo tikėtino auglio: karcinoma, esant su anti-Yo, anti-Ri ir anti-amfifizinu susijusiam PNS, ir teratoma, esant su anti-NMDAR susijusiam PNS.

Teratoma

Dauguma teratomų yra subrendusios cistinės teratomos (SCT). Nesubrendusios teratomos (NT), sudarančios 1 % visų teratomų, buvo nustatytos 29 % su anti-NMDAR susijusių atvejų [5]. Abipusės teratomos buvo 14 % [5], lyginant su 12 % aprašytų bendrai [40]. Nustatant SCT UG tyrimo jautrumas yra įvairus: 58–94 % [40]. NT sunkiau diferencijuoti UG metodu [40]. Daugumoje tyrimų taikytas transvaginalinis (TV) UG, bet tiesioginis TV ir transabdominalinio (TA) palyginimas nėra atliktas. KT jautrumas labai geras – 93 [41]–98 % [42]. Vienintelis tiesioginis TV UG ir KT palyginimas parodė didesnę KT jautrumą: 93 %, lyginant su 79 % [41]. MRT jautrumas labai didelis – 93–96 % [43]. FDG-PET netirtas teratomoms, bet SCT nekaupia ar nedaug kaupia fluorodeoksigliukozę (FDG). Nesitikima, kad FDG-PET yra jautresnis metodas ieškant te-

ratomos. KT pranašumas, lyginant su UG, yra tai, kad galima nustatyti ne dubens srityje esančias teratomas (kartais aprašoma, kaip su anti-NMDAR susijusias teratomas) [5]. Transvaginalinis UG, po to atliktas KT ar MRT yra pasirinkimo tyrimai [10]. Siekiant išvengti kartotinės KT jaunoms pacientėms, MRT gali būti pirmo pasirinkimo tyrimas.

Rekomendacija

Kiaušidžių teratomos ieškoma atliekant TV UG, po to, esant reikalui, dubens / pilvo KT/MRT. Jei tyrimai neigiami, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT (geros praktikos nuoroda).

Kiaušidžių karcinoma

Ultragarsinis tyrimas yra pirmojo pasirinkimo metodas tariant kiaušidžių karcinomą. TV UG yra jautresnis tyrimas nei TA UG [44]. Ieškant kiaušidžių karcinomos, šio metodo jautrumas siekė 85 % vidutinės ar didelės rizikos pacientėms [45]. Liu ir kt. atliktoje metaanalizėje [46] palyginta UG, KT ir MRT; nustatytas panašus šių metodų jautrumas, atitinkamai 89 %, 85 % ir 89 %. Dabartinės NCCN Onkologijos klinikinės praktikos nuorodos rekomenduoja atlikti TV UG kartu su vėžio antigeno 125 (CA-125) kas 6 mėnesius pacientėms su genetinė / šeimine didele kiaušidžių karcinomos rizika [39]. Kombinuotas FDG-PET ir KT metodas tirtas tik siekiant nustatyti kiaušidžių karcinomos recidyvą arba tik pacientėms, kurių UG tyrimas rodė pakitimų ar buvo nustatytas reikšmingai padidėjęs CA-125. Keliuose atvejų aprašymuose pateikiama papildoma FDG-PET vertė tokioms pacientėms [20, 22, 33, 47]. Net jei ir atrankos tyrimų metu piktybinio proceso nenustatyta, pacientėms su anti-Yo susijusia smegenėlių degeneracija ir blogėjančia neurologinė būkle, ypač pomenopauzinio amžiaus, siūlytas chirurginis ištyrimas ir kiaušidžių pašalinimas [48]. Nors neurologinė būklė po operacijos nepagerėja, tačiau pirminio naviko ištyrimas ir gydymas gali pagerinti išgyvenamumą. Neurologiniai simptomai gali stabilizuotis, ypač pacientėms su vidutiniškai išreikštais simptomais [49].

Rekomendacija

Kiaušidžių karcinomos ieškoma atliktus TV UG, po to esant reikalui dubens / pilvo KT ar kombinuotą FDG-PET/KT (geros praktikos nuoroda).

SĖKLIDŽIŲ NAVIKAI

Ultragarsinio sėklidžių tyrimo metu nustatyta 18 (72 %) iš 25 sėklidžių navikų [50]. Vienam pacientui papildomai atliktas dubens organų KT. Dviem pacientams atliktas FDG-PET skenavimas, tačiau papildomos naudos negauta. Šis tyrimas parodė, kad gali būti naudinga paimti audi-

nio mėginį (biopsiją ar sėklidės pašalinimą, vienpusę ar net abipusę) jaunesniems vyrams (< 50 metų), kuriems nustatoma anti-Ma2 antikūnų, bei neurologinė būklė blogėja, o UG tyrimo metu matomi mikrokalcifikatai.

Rekomendacija

Sėklidžių naviko ieškoma atliekant UG, po to, esant reikalui, dubens KT (geros praktikos nuoroda).

KITI NAVIKAI

Kiti navikai, pavyzdžiui, Hodžkino limfoma, smulkiųjų ląstelių prostatos karcinoma ir neuroblastoma (vaikams), taip pat gali būti susiję su paraneoplaziniiais sutrikimais. Visuose pranešimuose aprašomi pavieniai ar keli atvejai, į atrankos tyrimų rekomendacijas neatsižvelgiama.

NAVIKO PAIEŠKA, ESANT GALIMAM PNS, NENUSTAČIUS PARANEOPLAZINIŲ ANTIKŪNŲ

Rekomendacijos dėl naviko paieškos pacientams su galimu PNS, bet nesant antikūnų, yra mažiau aiškios. Mason ir kt. [51] aprašė 57 atvejus su PSD ir SLPV. Tyrime prieita prie išvados, kad beveik pusė pacientų „neturi antikūnų“, bet tirti tik anti-Hu ir anti-VGCC antikūnai. Kaip išvardinta 1 lentelėje, PSD metu gali būti nustatoma ir kitų antikūnų.

Dviejuose tyrimuose rašoma apie FDG-PET taikymą, esant PNS su ir be antikūnų. Rees ir kt. [24] nustatė, kad tik 46 % pacientų turi anti-Hu ar anti-Yo antikūnų. Kadangi daugumai pacientui pasireiškė neklasikinis PNS arba sindromai, susiję su kitais antikūnais (pavyzdžiui, smegenų kamieno encefalitas ir LEMS), šis procentas nereikšmingas klinikinėje praktikoje. Hadjivassiliou ir kt. [23] aprašė FDG-PET 80 pacientų su neigiamu viso kūno KT skenavimu. Jie aptiko keturis pacientus su klasikiniu PNS, be antikūnų ir su patologiškai patvirtintu naviku. Vienam pacientui nustatytas klinikinis LEMS, šiam pacientui tikslinga atlikti atrankinius tyrimus. Nežinoma, ar kitiems trimis pacientams ištirti visi susiję antikūnai. Kadangi, atlikus viso kūno KT, naviko nenustatyta, nes tai buvo labai nedidelė pacientų grupė, antikūnų nenustatymo procentas negali būti taikomas klinikinėje praktikoje.

Rekomendacija

Jei nėra nustatoma antikūnų, pacientui pasireiškia klasikinis PNS, neurologinė būklė blogėja, rekomenduojami atrankiniai tyrimai pagal labiausiai tikėtiną naviko lokalizaciją, remiantis PNS tipu. Atliekami įprastiniai tyrimai, jei jie nepadedą nustatyti naviko – atliekama viso kūno FDG-PET (geros praktikos nuoroda).

DERMATOMIOZITAS

Piktybinio proceso dažnis, esant dermatomiozitiui, svyruoja nuo 6 % iki 60 %, tačiau dideliuose kohortų tyrimuose nustatytas 20–25 % dažnis [52]. Nėra aprašyta būtent dermatomiozitiui būdingo paraneoplazinio antikūno. Susiję gali būti keli vėžio tipai, dažniausi kiaušidžių, plaučių, kasos, skrandžio ir storosios / tiesiosios žarnų navikai ir limfomos [53]. Limfomos rizika buvo padidėjusi tik per pirmuosius metus nustačius dermatomiozito diagnozę. Kitiems augliams rizika išlieka didžiausia per pirmuosius stebėjimo metus, vėliau reikšmingai mažėja. Kiaušidžių, kasos ir plaučių vėžio rizika viršija vidurkį net po 5 metų [53]. Nustačius diagnozę tikslingas kruopštus paciento ištyrimas. Vaikams reikėtų atkreipti ypatingą dėmesį į blužnies padidėjimą ar limfadenopatiją [54]. Suaugusiems pakitimai turėtų nurodyti naviko paieškos taktiką, bet, nenustačius pakitimų, nereiškia, kad ištyrimas nereikalingas. Nors rizika didėja su amžiumi, atrankinius tyrimus reikėtų atlikti visiems pacientams. Moterims reikia atlikti dubens UG tyrimą, mamografiją ir krūtinės ląstos / pilvo KT. Vyrams tikslinga atlikti krūtinės ląstos / pilvo KT. Vyrams iki 50 metų reikia atlikti sėklidžių UG. Visiems pacientams, vyresniems nei 50 metų (vyrams ir moterims), tikslinga atlikti kolonoskopiją. Atrankos tyrimus reikia kartoti kasmet 3 metus. Vėliau atrankiniai tyrimai atliekami, jei pasireiškia naujų simptomų ar sutrikimų [52, 55]. Įrodymų dėl papildomos FDG-PET vertės trūksta.

Rekomendacija

Visiems suaugusiems asmenims su dermatomiozitu reikia atlikti krūtinės ląstos / pilvo KT. Moterims tiriamos atliekant dubens UG tyrimą ir mamografiją. Vyrams iki 50 metų amžiaus reikia atlikti sėklidžių UG tyrimą. Pacientams, vyresniems nei 50 metų, tikslinga atlikti kolonoskopiją (geros praktikos nuoroda).

KLINIKINĖS INFORMACIJOS IR LABORATORINIŲ TYRIMŲ TAIKYMAS AUGLIO PAIEŠKOS METU

Klinikinio sindromo ir susijusių antikūnų kombinacija labiausiai leidžia nuspėti esantį naviką ir galimą jo lokalizaciją. Kadangi dauguma sindromų ir auglių yra susiję su daugiau nei vienu antikūnu, naudinga iš karto tirti kelis antikūnus [56]. Esant tam tikram klinikiniam sindromui, joks veiksnys negali nurodyti, ar yra navikinė sindromo forma, ar ne. Sunkesnis klinikinis pasireiškimas aprašytas pacientams su SLPV ir LEMS [57, 58], tačiau specifiskumas nėra didelis ir negali būti naudingas atskiriems pacientams.

Rekomendacija

Kadangi dauguma PNS nėra susiję su vieninteliu antikūnų, kelių paraneoplazinių antikūnų tyrimas vienu metu padi-

dins jų vertę, taip bus išvengta laiko švaistymo iki piktybinio proceso nustatymo (geros praktikos nuoroda).

BIOLOGINIAI ŽYMENYS

Paraneoplaziniai antikūnai yra susiję su skirtingais PNS (2 lentelė). Atskiri antikūnai paminėti lentelėje, tačiau nedetalizuoti šiame straipsnyje. Kiti antikūnai nėra susiję kliniškai su specifiniu PNS, tačiau aprašyti kaip specifiniai biologiniai žymenys, pavyzdžiui, SOX1 antikūnai, esant SLPV. SOX1 antikūnai nustatyti 22–32 % pacientų su SLPV nesant PNS [59–61]. Pacientams su SLPV-LEMS ir SLPV-PSD (su VGCC antikūnais) SOX1 antikūnai nustatyti atitinkamai 65 % ir 67 %. Pacientams su SLPV ir anti-Hu sindromu antikūnai nustatyti 32–40 % serumų [59, 60]. Tik dviejų pacientų su LEMS, bet be SLPV, serumai buvo teigiami, o visų kontrolinių asmenų serumai buvo neigiami. Nors jautrumas yra nedidelis ar vidutinis, specifiskumas yra didelis, seropozityvumas rodo didelę naviko riziką. Atvejų aprašymuose pateikti du asmenys su PLE, SLPV ir VGKC antikūnais bei teigiamais SOX1 mėginiais, o 7 pacientai su SLPV-PLE be VGKC antikūnų ir 7 pacientai su ne navikinės kilmės PLE su VGKC antikūnais buvo SOX1 neigiami [62]. Vienas pacientas su PLE, SLPV ir GABA_BR antikūnais turėjo SOX1 antikūnus, o kiti 6 pacientai su GABA_BR antikūnais, PLE ir naviku ir 8 pacientai be naviko buvo SOX1 neigiami [63]. Nėra duomenų dėl kitų sindromų ar navikų, susijusių su PNS.

Anti-titino antikūnai yra jautrus (69–95 %), tačiau nespecifinis timomos žymuo [64–66]. Nors tik 8–10 % pacientų su ankstyvos pradžios miastenija nustatoma anti-titino antikūnų, 58–78 % pacientų su vėlyvos pradžios miastenija šių antikūnų nustatoma [64, 65]. RyR antikūnai yra labiau specifiški (95 %), bet jų jautrumas mažesnis (70 %), tiesiogiai lyginant su anti-titino antikūnais [65].

Neuronui specifinė enolazė (NSE) buvo reikšmingas naviko žymuo, esant SLPV. Jautrumas siekė 65 % 175 pacientų su SLPV (neturinčių PNS) grupėje, tačiau priklausė nuo naviko stadijos [67]. Jautrumas siekė tik 54 % pacientams su ribotu SLPV (lyginant su 74 % pacientams su išplitusia liga). Žinomumas apie naviką yra geresnis PNS grupėje, nors jų ligos išplitimas gali būti mažesnis [7], o tai apriboja NSE vertę. Progastriną atpalaiduojantis peptidas (ProGRP) – tai kitas, sąlyginai naujas SLPV žymuo. Jautrumas yra didesnis nei NSE (77 %), nesiskiria tarp pacientų su ribota ar išplitusia liga (74 % lyginant su 78 %) [67]. Visgi šis tyrimas kol kas nėra plačiai prieinamas. Abu žymenys netirti esant PNS.

CA-125 yra kiaušidžių vėžio žymuo. Nors serijose tyrimų nustatoma iki 86 % kiaušidžių karcinomų moterims po menopauzės [68], vienkartinio CA-125 tyrimo jautrumas siekia tik 62 % [68]. Esant SCT, CA-125, vėžio antigenas 19-9 (CA19-9), alfa-fetoproteinas (AFP) ir karcioembrioninis antigenas buvo padidėję atitinkamai 23 %, 39 %, 0,6 % ir 16 % [69]. Esant nesubrendusioms teratomoms, AFP padidėja iki 50 % atvejų [40].

Žmogaus chorioninio gonadotropino beta subvienetas (-HCG) ir AFP padidėja beveik 80 % esant negerminaciniam sėklidžių vėžiui [70]. Rekomenduojama nustatyti -HCG ir AFP pacientams su įtariamu sėklidžių naviku [71]. Keliems atvejams su paraneoplaziniu sindromu, kai UG buvo neinformatyvus, -HCG ir AFP taip pat buvo neigiami [50].

Rekomendacija

Teigiami naviko žymenys didina auglio įtarimą, tačiau normalios reikšmės neatmeta piktybinio proceso, nes žymenų jautrumas yra nedidelis ar vidutinis (geros praktikos nuoroda).

PAKARTOTINIS IŠTYRIMAS, JEI PIRMINIS IŠTYRIMAS NEIGIAMAS

Šiuo metu rekomenduojama kartoti tyrimus reguliariai kas 6 mėnesius iki 4 metų pacientams su PNS ir paraneoplaziniais antikūnais [11]. Jei piktybinio proceso įtarimas išlieka didelis, ištyrimas turėtų būti pakartotas po 3 ar 4 mėnesių. Pacientams su LEMS, kaip rodo didelis kohortų tyrimas, 2 metų laikotarpis yra pakankamas [7]. Krūtinės ląstos rentgeno tyrimas ar vėžio žymenys nėra patikimi metodai.

Rekomendacija

Jei pradinis ištyrimas yra neigiamas, pacientui su PNS ir paraneoplaziniais antikūnais antrasis ištyrimas turėtų būti kartojamas po 3–6 mėnesių, vėliau reguliariai kartojamas kas 6 mėnesius 4 metus. Pacientams su LEMS 2 metai yra pakankamas laiko tarpas. Rentgeno tyrimas ir kraujo mėginiai nėra patikimi (geros praktikos nuoroda).

REKOMENDACIJOS (GEROS PRAKTIKOS NUORODOS)

1. Antikūnų tipas, iš dalies klinikinis sindromas, apsprendžia esančio piktybinio proceso riziką ir tipą.
2. Kadangi dauguma PNS nėra specifiškai susiję su vienu antikūnu, kelių paraneoplazinių antikūnų tyrimas vienu metu padidins jų vertę, taip bus išvengta laiko švaistymo iki piktybinio proceso nustatymo. SLPV ieškomas atliekant krūtinės ląstos KT, po to, esant reikalui, FDG-PET arba abu šiuos tyrimus kartu.
3. Timomos ieškoma atliekant krūtinės ląstos KT (po to, esant reikalui, FDG-PET) arba abu šiuos tyrimus kartu.
4. Krūties vėžio ieškoma atliekant mamografiją, po to, esant reikalui, krūties MRT. Jei tyrimai neigiami, rekomenduojama atlikti FDG-PET/KT.
5. Kiaušidžių teratomos ieškoma atliekant TV UG, po to, esant reikalui, dubens / pilvo KT/MRT. Jei tyrimai neigiami, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos KT.

6. Kiaušidžių karcinomos ieškoma atliktus TV UG ir CA-125, po to, esant reikalui, dubens / pilvo KT ar kombinuotą FDG-PET/KT.
7. Sėklidžių naviko ieškoma atliekant UG, -HCG ir AFP tyrimus, po to, esant reikalui, dubens KT. Biopsija rekomenduojama vyrams iki 50 metų amžiaus su klasikiniu PNS ir UG matomais mikrokalcifikatais.
8. Jei nėra nustatoma antikūnų, pacientės neurologinė būklė blogėja, rekomenduojama atlikti diagnostinę operaciją ir prevencinį kiaušidžių pašalinimą pomenopauzinio amžiaus moterims su anti-Yo susijusiu PNS.
9. Papildomi laboratoriniai tyrimai yra vertingi, jei antikūnai ir susijęs PNS gali būti tiek paraneoplazinio, tiek ne paraneoplazinio potipio (pvz., LEMS ar miastenija). Teigiami naviko žymenys didina auglio įtarimą, tačiau normalios reikšmės neatmeta piktybinio proceso, nes žymenų jautrumas yra nedidelis ar vidutinis.
10. Jei nėra nustatoma antikūnų, pacientui pasireiškia klasikinis PNS, neurologinė būklė blogėja, rekomenduojami atrankiniai tyrimai pagal labiausiai tikėtiną naviko lokalizaciją, remiantis PNS tipu. Atliekami įprastiniai tyrimai, jei jie nepadeda nustatyti naviko – rekomenduojama viso kūno FDG-PET.
11. Visiems suaugusiems asmenims su dermatomiozitu reikia atlikti krūtinės ląstos / pilvo KT. Moterims tiriamos atliekant dubens UG tyrimą ir mamografiją. Vyrams iki 50 metų amžiaus reikia atlikti sėklidžių UG tyrimą. Pacientams, vyresniems nei 50 metų, tikslinga atlikti kolonoskopiją.
12. Jei pradinis paciento su PNS ir paraneoplaziniais antikūnais ištyrimas yra neigiamas, antrasis ištyrimas turėtų būti kartojamas po 3–6 mėnesių, vėliau reguliariai kartojamas kas 6 mėnesius 4 metus. Pacientams su LEMS, 2 metai yra pakankamas laiko tarpas. Rentgeno tyrimas ir kraujo mėginiai nėra patikimi.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2011; 18: 19–27.