

BIOCHEMICZNE MARKERY NOWOTWOROWE RAKA PIERSI I JAJNIKA

BIOCHEMICAL MARKERS IN BREAST AND OVARIAN CANCER

Piotr Białas, Anna Jankowska

Katedra i Zakład Biologii Komórki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinińskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Diagnostyka chorób nowotworowych stanowi duże wyzwanie dla współczesnej medycyny. W celu wykrycia nowotworu stosuje się szereg technik analitycznych (morfometrycznych, biochemicznych, cytogenetycznych, molekularnych, morfologicznych), a także liczne metody obrazowania. Duże znaczenie mają markery nowotworowe, zwłaszcza że ich oznaczanie nie jest tak wysoce obciążające dla organizmu jak inne metody. Jednak w praktyce klinicznej oznaczenia mian markerów są obwarowane odpowiednimi wartościami predykcyjnymi, czułością i swoistością. Dotychczas nie udało się zdefiniować substancji, którą można by uznać za idealny marker biochemiczny. W niniejszej pracy przeanalizowano najnowsze dane literaturowe, a także rekomendacje międzynarodowych organizacji – ASCO (American Society of Clinical Oncology) i EGTM (European Group on Tumor Markers) dotyczące markerów wykorzystywanych w diagnostyce raka piersi i jajnika. Spośród wielkocząsteczkowych substancji używanych w klinice opisano tu odpowiednio dla raka piersi: CEA, CA 15.3 i CA 27.29 i dla raka jajnika: CA 125, mezotelina, B7-H4 oraz CG.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, wartość predykcyjna testów, rak piersi, rak jajnika, algorytm ROMA.

ABSTRACT

Diagnosis of cancer is enormous challenge for medicine. The detection of cancer is based on use of a multiple analytical techniques (morphometric, biochemical, cytogenetic, molecular and morphologic), also very helpful are imaging methods.

Furthermore important role in diagnosis of cancer play tumor markers. In clinical practice titer of biochemical markers are subject to the respective predictive values, sensitivity and specificity. Until now failed to define the substance, which could be considered as the ideal biochemical marker.

This study shows the analyze recent literature data and recommendations of international organizations – American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Group on Tumor Markers (EGTM) for the markers used in the diagnosis of breast and ovarian cancer. The article describes crucial macromolecular substances to be used in the medical practice respectively in breast cancer: CEA, CA 15.3, CA 27.29 and ovarian cancer: CA 125, mesothelin, B7-H4 and CG.

Keywords: tumor markers, predictive value of tests, breast cancer, ovarian cancer, algorithm ROMA.

Wstęp

Markery nowotworowe to wielkocząsteczkowe substancje pojawiające się w moczu, krwi, płynach ustrojowych pacjentów lub cząsteczki związane z powierzchnią komórek nowotworowych, a także warianty genów powstałe na drodze mutacji. Ich oznaczanie stanowi istotny element w diagnostyce chorób nowotworowych.

Każda tkanka ustroju produkuje substancje (różnego rodzaju lipidy, białka) stanowiące o charakterystycznej aktywności komórek, z których jest zbudowana. Zwiększenie syntezy tych związków charakteryzuje stan fizjologiczny komórek prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo. W praktyce klinicznej przydatność oznaczeń mian markerów ograniczone jest ich czułością, swoistością i wartościami predykcyjnymi. Idealny marker molekularny powinien charakteryzować się 100% czułością i swoistością, a także posiadać wysoką dodatnią wartość predykcyjną [1].

Czułość diagnostyczną definiuje się jako zdolność testu do wykrycia choroby w grupie osób będących rzeczywiście chorymi. Obliczana jest ona na podstawie stosunku

wyników prawdziwie dodatnich (PD) do sumy wyników fałszywie ujemnych (FU) i prawdziwie dodatnich – PD/[FU+PD].

Przez swoistość diagnostyczną rozumie się zdolność testu do weryfikacji osób zdrowych i oblicza się ją na podstawie stosunku wyników prawdziwie ujemnych (PU) do sumy wyników prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich – PU/[PU+FD].

Z kolei dodatnia wartość predykcyjna (PPV) jest określana na podstawie stosunku osób rzeczywiście chorych, mających dodatnie wyniki testów, do sumy osób z wynikami prawdziwie dodatnimi i fałszywie dodatnimi – PPV = PD/[PD+FD] [2].

W badaniach przesiewowych za dostateczną przyjmuje się wartość czułości na poziomie 75% i swoistości na poziomie 99,6%. Mało jest markerów spełniających powyższe kryteria, dlatego ciągle prowadzone są badania poszukujące związków mogących być użytecznymi w skryningu chorób nowotworowych.

Markery raka piersi

Rak piersi jest chorobą niezwykle heterogenną pod względem molekularnym i klinicznym. Jego diagnostyka bazuje głównie na badaniach mammograficznych i ultrasonograficznych. Dopiero po stwierdzeniu nieprawidłowości w obrazie badanego gruczołu podejmowana jest decyzja o wykonaniu biopsji w celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego, będącego podstawą rozpoznania procesu nowotworowego [3].

W praktyce klinicznej wykonuje się także pomiary następujących markerów: CEA, CA 15-3, CA 27.29, uważanych za biochemiczne markery raka piersi.

CEA

Jednym z najwcześniej opisanych nowotworowych markerów molekularnych jest antygen karcinoembrionalny (carcino-embryonic antigen, CEA). Jego pierwszej charakterystyki dokonali w roku 1965 Gold i Freedman, dokumentując obecność CEA w tkance jelita kształtującego się płodu oraz w gruczolakoraku jelita grubego osób dorosłych, przy jednoczesnym braku występowania tego białka w tkankach zdrowych jelita grubego. Początkowo antygen został wykryty tylko w tkance rakowej i embrionalnej, stąd nadano mu nazwę antygeny rakowo-płodowego [4]. Dalsze prace pokazały, że jego detekcja możliwa jest także w surowicy osób cierpiących na raka jelita grubego. Kilka lat po odkryciu Golda i Freedmana zespół badaczy pod kierownictwem Thomsona udokumentował obecność zwiększonej ilości antygeny CEA w surowicy trzydziestu pięciu pacjentów z trzydziestu sześciu osób z potwierdzonym rakiem jelita grubego. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe, kobiety w ciąży, pacjenci ze zdiagnozowanymi nowotworami nie pochodzącymi z przewodu pokarmowego oraz osoby z łagodnymi schorzeniami układu pokarmowego [5]. Obecnie antygen rakowo-płodowy jest jednym z najczęściej oznaczanych markerów nowotworowych w diagnostyce chorób jelita grubego. Oznaczenia CEA wykorzystuje się w diagnozowaniu zmian rakowych także w innych narządach.

W diagnostyce raka piersi podwyższone miana CEA odnotowuje się przeważnie w zaawansowanych postaciach choroby, niejednokrotnie z obecnością przerzutów do innych organów i, jak pokazują wielośrodkowe badania prowadzone na całym świecie, czułość tego markera jest niska [6–8]. Rekomendacje ASCO (American Society of Clinical Oncology) wskazują na użyteczność oceny stężeń CEA w trakcie monitorowania pacjentów z przerzutami wraz z zastosowaniem diagnostyki obrazowej, badań fizykalnych oraz analizą historii choroby. ASCO podkreśla,

iż wykorzystywania pomiarów CEA jako pojedynczych testów diagnostycznych w ocenie efektywności leczenia pacjentów z rakiem piersi jest niewystarczające.

Dokładne badania innych substancji z grupy mucyn, do których zalicza się CEA sprawiły, że opinia ekspertów dotycząca wykorzystania tych białek w diagnostyce raka piersi uległa zmianie [9].

CA 15.3 i CA 27.29

Mucyny stanowią grupę glikoprotein zbudowanych z rdzenia białkowego (apomucyna) oraz węglowodorowych łańcuchów. Obecnie opisano 9 genów kodujących mucyny nabłonkowe, które oznaczono jako: *MUC1-MUC4*, *MUC5A/C*, *MUC5B* oraz *MUC6-MUC8*. Najczęściej w literaturze opisywana jest mucyna 1 (*MUC1*), nazywana dawniej episialiną, kodowana przez gen *MUC1* położony na chromosomie pierwszym (1q21) [10].

Produktem białkowym genu *MUC1* są między innymi białka CA 15.3 oraz CA 27.29, będące wynikiem rekombinacji niehomologicznej poszczególnych fragmentów *MUC1*, posiadającego w swoim *locus* szereg tandemowych powtórzeń VNTR (variable-like associated antigen). Glikoproteiny te charakteryzują się luminalnym ułożeniem w komórkach nabłonkowych takich narządów, jak: trzustka, pęcherz moczowy czy gruczoły piersiowe. W trakcie transformacji nowotworowej dochodzi do uszkodzenia prawidłowej struktury nabłonka, a co za tym idzie do zaburzenia jego prawidłowej polaryzacji, czego skutkiem jest obecność mucyn we krwi obwodowej [10]. Duża część badań porównujących tkanki nowotworowe i prawidłowe dokumentuje zmiany na poziomie mucyn.

Duży wkład w biologię mucyn miały badania pod kierownictwem Ebelinga, który przeanalizował 1046 pacjentek leczonych operacyjnie z powodu raka piersi. Przeprowadzając pomiary stężeń przed mastektomią bądź lumpektomią oraz podczas dalszych obserwacji (mediana czasu obserwacji wynosiła około trzech lat), stwierdzono, że w analizie jednoczynnikowej przedoperacyjnej wysoki poziom CA 15.3 może prognozować szybszy nawrót choroby oraz śmierć pacjenta, będące następstwem procesu nowotworowego. Z kolei analiza wieloczynnikowa, na którą składały się dodatkowo ocena wielkości guza, okolicznych węzłów chłonnych, stopienia złośliwości histologicznej G oraz aktywności receptora estrogenowego nie wykazała takowej użyteczności [11].

Kolejne badania, w których analizowano poziom CA 15.3 i CEA u pacjentek z rakiem piersi przed zastosowaniem leczenia chirurgicznego oraz po przeprowadzonym zabiegu dowiodły, że podwyższony przedoperacyjny po-

ziom analizowanych markerów dotyczy około 10% przypadków pacjentów. Pacjenci ci charakteryzowali się niskimi wartościami czasu wolnego od objawów choroby – DFS (disease-free survival) i całkowitym czasem przeżycia – OS (overall survival) [12].

Użyteczność oznaczeń markera CA 27.29 w surowicy dokumentuje duże badanie przeprowadzone w grupie 2669 pacjentek z rakiem piersi po leczeniu operacyjnym, przed zastosowaniem terapii taksanami. W analizowanej grupie znalazły się pacjentki z guzami w różnym stadium według skali TNM (tumor-node-metastasis), przy czym większość stanowiły osoby z małymi guzami (T1 – 41,6%, T2 – 51,5%, T3 – 5,7%, T4 – 1,2%) oraz obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych (N1 – 45,5%, N2 – 14,2%, N3 – 6,1%). Podwyższony poziom CA 27.29 stwierdzono u 7,6% pacjentów. Zauważono także, iż takie parametry jak: zaawansowany wiek chorego, większa masa guza, zachorowanie po okresie menopauzy oraz występowanie raka piersi typu globularnego, ściśle korelują z podwyższonymi stężeniami CA 27.29. Nie wykazano jednak istotnej korelacji pomiędzy stopniem zajęcia węzłów chłonnych, stopniem zaawansowania nowotworu G oraz aktywnością receptorów herceptynowych a podwyższonymi poziomami markera w surowicy. Autorzy, dokumentując obecność ścisłego związku między poziomem CA 27.29 a masą guza, zwrócili uwagę na czynniki mogące zakłócać analizę danych, do których zaliczyli między innymi czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), stosowany podczas chemioterapii cytostatykami [13].

Choć szereg prac dowodzi, iż w raku piersi, częściej niż CEA, obserwuje się zwiększenie poziomów CA 15-3 oraz CA 27.29 [14–16], to jednak użyteczność stosowania oznaczeń CA 15.3 i CA 27.29 jest nadal przedmiotem dyskusji. Pomimo opracowania odpowiednich testów wykorzystujących przeciwciała monoklonalne pozwalające wykrywać krążące epitopy produktu genu *MUC1*, stosowanie pomiarów tych markerów wiąże się z możliwością generowania fałszywych wyników spowodowanych ich niską czułością i swoistością. Stąd według ASCO obecne dane literaturowe są niewystarczające, aby zakwalifikować CA 15.3 i CA 27.29 jako odpowiednie markery biochemiczne stosowane w skriningu, diagnostyce i ocenie nawrotów raka piersi [9].

Markery raka jajnika

Rak jajnika występuje u kobiet w każdym wieku, jednak szczyt zachorowań zauważa się w okresie około- i postmenopauzalnym [17]. W momencie postawienia diagnozy większość pacjentek ma wysoce zaawansowaną postać raka (III i IV wg FIGO); związane jest to głównie z faktem,

iż wczesne objawy są bardzo słabo wyrażone i niezauważalne dla chorej. Pojawienie się pierwszych objawów klinicznych skłaniających do wizyty u lekarza jest już najczęściej manifestacją guza o wysokim stopniu zaawansowania klinicznego [18].

Do badań stosowanych w diagnostyce raka jajnika zalicza się: dwuręczne badanie ginekologiczne, badania obrazowe (USG, TK, MRI) oraz pomiary markerów biochemicznych, takich jak: CA 125 i HE-4, mezotelina, B7-H i gonadotropina kosmówkowa. Najczęściej wykorzystywanymi są CA 125 i HE-4.

CA 125

Antygen CA 125 – najczęściej stosowany w diagnostyce raka jajnika marker biochemiczny, po raz pierwszy został opisany w roku 1981 przez Basta i wsp. jako białko charakteryzujące się podwyższonym poziomem w surowicy ponad 80% kobiet ze zdiagnozowanym rakiem jajnika [19–21].

CA 125 należy do mucynopochodnych glikoprotein związanych z błoną komórkową wielu typów komórek nabłonkowych i jest kodowane przez gen *MUC16* zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 19. (19p.13.2) [19]. Fizjologicznie białko to wydzielane jest przez liczne struktury organizmu, do których zalicza się jelito grube, żołądek, trzustkę oraz błony surowicze (opłucna, otrzewna, osierdzie) [22]. Jego zwiększone stężenie obserwuje się w I trymestrze ciąży i podczas menstruacji [23]. Sekrecja CA 125 obserwowana jest także w stanach zapalnych narządów miednicy mniejszej, endometriozie, ale również w innych patologiach (takich jak: marskość wątroby, rak wątroby, rak płuca) [24–26]. Wyniki pomiarów CA 125 cechuje także zmienność przed i pomenopauzalna. Wykazano, iż ewentualne stosowanie oznaczeń mian tego białka w celu detekcji nowotworów jajnika przynosi lepsze rezultaty u kobiet po okresie menopauzy [27, 28].

W praktyce laboratoryjnej miana antygeny CA 125 są oznaczane za pomocą testów immunoenzymatycznych, wykorzystujących przeciwciała anty-MUC16 (OC 125). Wykonywanie oznaczeń nie jest rekomendowane jako element badań przesiewowych w diagnostyce raka jajnika, niemniej jednak pomiary są użyteczną informacją o skuteczności zastosowanej terapii leczniczej.

Powodem, z jakiego interpretacja wyników pomiarów CA 125 powinna być przeprowadzana ze szczególną ostrożnością jest zmienna specyficzność markera zarówno w stanach fizjologicznych, jak i patologicznych [29]. Zauważono, że czułość diagnostyczna CA125 jest uzależniona od typu histopatologicznego zmiany, z najwyższymi wartościami dla raka surowiczego, niskozróżnicowanego, endometrioidalnego [30].

Za górną wartość referencyjną markera przyjmuje się stężenie w surowicy na poziomie 35 U/ml. Choć poziom ten jest przekroczony tylko u około połowy kobiet z wczesnymi stadiami raka jajnika (I stopień wg FIGO) [31, 32], to jednak Europejska Grupa do spraw Markerów Nowotworowych (European Group on Tumor Markers, EGTM) rekomenduje przeprowadzanie oznaczeń CA 125 w diagnostyce różnicowej zmian łagodnych i nowotworowych, ulokowanych w regionie miednicy mniejszej wśród kobiet po klimakterium.

W praktyce klinicznej często stosuje się oznaczenia poziomów CA 125 podczas obserwacji chorych po leczeniu operacyjnym. Zabiegi cytoredukcyjne, prowadzące do zmniejszenia masy guza, a także metody systemowe (ogólnoustrojowe) terapii nowotworów, wywołują spadek stężenia markera we krwi. Niemniej jednak u osób, u których notowano niskie lub nieznacznie zwiększone miana na początku terapii, przydatność pomiarów stężeń CA 125 jest bardzo ograniczona [33].

Algorytm ROMA

Liczne badania usiłują łączyć poszczególne markery biochemiczne i weryfikować użyteczność diagnostyczną danych testów. Jednoczesne oznaczanie różnych markerów przez dłuższy czas nie przynosiło pożądanych rezultatów. Dopiero wykrycie białka HE4 (human epididymis protein 4) i próby połączenia go z innymi markerami przyniosły oczekiwane efekty.

HE4 zidentyfikowano jako potencjalny marker biochemiczny guzów zlokalizowanych w obrębie jamy miednicy. Największą ekspresją tego białka cechują się raki jajnika, szczególnie surowicze i endometroidalne. W diagnostyce różnicowej zmian niezłośliwych i złośliwych HE4 cechuje podobny poziom czułości diagnostycznej co CA 125, przy jednocześnie zwiększonej swoistości HE4. Niestety białko to nie jest markerem swoistym narządowo. Jego nieprawidłowy poziom w surowicy chorych notowano także w rakach płuc, gruczolakorakach endometrium oraz w przypadkach niewydolności nerek [34].

Dodatnie korelacje, zauważone podczas analiz poziomów CA 125 oraz HE4, umożliwiły opracowanie nowego parametru diagnostycznego – ROMA (Risk of Malignancy Algorithm). Algorytm ten jest matematycznym modelem klasyfikującym kobiety do grupy o niskim bądź wysokim ryzyku zachorowania na raka jajnika [35].

Badanie retrospektywne, sprawdzające użyteczność wskaźnika ROMA, przeprowadzone w grupie kobiet ze zmianami niezłośliwymi, złośliwymi oraz zdrowych ochniczek, z których połowa była w okresie pomenopauzalnym, pokazało, że wskaźnik ten pozwala zaklasyfikować

kobiety należące do grupy wysokiego ryzyka z czułością na poziomie 92,3%, przy jednoczesnej klasyfikacji kobiet do grupy niskiego ryzyka ze swoistością równą 75% [37]. Warto jednak zaznaczyć, iż oznaczenie wartości algorytmu nie może być stosowane u osób poniżej osiemnastego roku życia, kobiet z rozpoznaniem już nowotworem oraz pacjentek leczonych chemioterapeutykami (**Tabela 1**).

Tabela 1. Algorytm obliczeniowy ROMA [36]

<i>Dla kobiet przed menopauzą</i> PI = $-12 + 2,38 \times \text{Ln}[\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{Ln}[\text{CA 125}]$
<i>Dla kobiet po menopauzie</i> PI = $-8,9 + 1,04 \times \text{Ln}[\text{HE4}] + 0,732 \times \text{Ln}[\text{CA 125}]$
ROMA (%) = $e(\text{PI}) / [1 + e(\text{PI})] \times 100$, gdzie: PI – indeks predykcyjny Ln – logarytm naturalny e – podstawa logarytmu naturalnego

Mezotelina

Nowym kandydatem pretendującym do bycia molekularnym markerem raka jajnika jest mezotelina (MSLN) – antygen występujący na powierzchni komórek mezotelium. Gen kodujący MSLN znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 16 (16p13.3) [38, 39].

Stężenie mezoteliny można oznaczać metodami laboratoryjnymi w surowicy krwi, jak również w moczu. Jej podwyższony poziom obserwuje się w *mesothelioma*, rakach trzustki i jajnika. Zwiększony poziom mezoteliny w zmienionych nowotworowo tkankach jajnika zaobserwowali McIntosh i wsp., którzy udokumentowali podwyższony poziom białka w grupie pięćdziesięciu dwóch pacjentek z potwierdzonym rakiem jajnika. Podniesiony poziom MSLN cechował 60% badanych przypadków, przy swoistości testu na poziomie 98% [40]. Kolejne dane w 2007 r. przedstawili Badgwell i wsp., analizujący poziom mezoteliny we krwi i moczu kobiet z potwierdzonymi histopatologicznie nowotworowymi zmianami w jajnikach. Grupę badaną stanowiło tu 28 przypadków raka jajnika w I i II stopniu wg FIGO, 111 przypadków raka jajnika w III i IV stopniu wg FIGO oraz 115 przypadków zmian łagodnych w jajnikach (*fibroma*, *cystoma*, *teratoma*, *leiomyoma*). Wykorzystując test ELISA potwierdzono podwyższone wartości mezoteliny u 48% osób z zaawansowanymi stadiami raka jajnika (FIGO III i IV) oraz u 12% pacjentów ze zmianami we wczesnych stadiach (FIGO I, II), przy specyficzności testu na poziomie 95%. Co ciekawe, u osób z łagodnymi zmianami wzrost MSLN zaobserwowano w niespełna 1,7% analizowanych przypadków. Analiza moczu kobiet z wczesnymi stadiami raka jajnika

wykazała, że zwiększony poziom markera charakteryzował 42% przypadków. Wyniki te wskazują zatem na zbyt małą czułość markera i brak podstaw do zastosowania go w badaniach przesiewowych. Niemniej jednak, sugeruje się, że oznaczenie MSLN jednocześnie z innymi markerami mogłoby zwiększyć czułość wykrywania raka jajnika we wczesnych stadiach [41].

B7-H4

B7-H4 należy do rodziny białek B7 działających immunomodulująco na komórki układu odpornościowego. Ich obecność na komórkach prezentujących antygen (antigen presenting cells, APC) ma prawdopodobnie hamujący wpływ na działanie koreceptorów zlokalizowanych na limfocytach T i prowadzi do blokowania cyklu komórkowego proliferacji komórek oraz produkcji cytokin [42, 43]. Dotychczas nie poznano dokładnie funkcji jaką pełni B7-H4 w transformacji nowotworowej, niemniej jednak w licznych badaniach wykazano jego nadekspresję na poziomie mRNA i białka w guzach: piersi, jajnika, płuc, prostaty, jelita grubego i wielu innych guzach litych [43, 44].

Jak dokumentują Simon i wsp. w swoim badaniu, poziom B7-H4 oznaczono we krwi ($n > 2500$) zarówno osób zdrowych, jak i cierpiących na nowotwory różnego pochodzenia. Analizowane guzy cechowały niskie stężenia białka (średnia dla kobiet: 0,55 ng/mL, dla mężczyzn 0,7 ng/mL). Jedynie w raku jajnika odnotowano 100-krotnie zwiększony, w porównaniu z próbkami krwi od zdrowych osób i kobiet z łagodnymi zmianami, poziom markera. Badane tu pacjentki charakteryzowały się występowaniem jednego z trzech typu histopatologicznego raka jajnika: surowiczego, śluzowego lub endometrioidalnego. Podkreślenia wymaga fakt, iż stany takie jak miesiączka i menopauza nie wpływały znacząco na poziom B7-H4 we krwi osób badanych. Podobnie schorzenia takie jak astma, zapalenie oskrzeli i choroba Leśniowskiego-Crohna nie powodowały zmian poziomów białka w surowicy w porównaniu ze zdrowymi osobami [43].

W przeprowadzonych badaniach przeanalizowano również użyteczność B7-H4 w połączeniu z CA 125. Wykazano, że oznaczanie samego CA 125 u kobiet z rakiem jajnika charakteryzowała czułość na poziomie 51%, zaś pomiar samego B7-H4 cechowała czułość na poziomie 32%, przy specyficzności równej 97%. Zastosowanie kombinacji obu białek spowodowało wzrost czułości aż do 58%. Co więcej, spośród kobiet ze zdiagnozowanym rakiem jajnika w I lub II stopniu wg FIGO wzrost czułości był jeszcze większy [CA 125 – 52%, B7-H4 – 45%, oraz CA 125 + B7-H4 – 65%]. Dodatkowe badania immunohistologiczne potwierdziły nadekspresję B7-H4 w odpowied-

nie 60% i 90% przypadków tkanek raka jajnika w stopniu I i II FIGO [43].

Użyteczność oznaczeń białka B7-H4 może mieć zatem znaczenie prognostyczne.

Gonadotropina kosmówkowa (CG)

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (CG) jest hormonem glikoproteinowym produkowanym przez komórki syncytiotrofoblastu łożyska. CG stanowi heterodimer dwóch niekowalencyjnie związanych podjednostek: alfa i beta. Podjednostka α jest wspólna dla hormonów tropowych (TSH, FSH, LH). Podjednostka β jest różna i determinuje biologiczne własności hormonów. Geny kodujące podjednostki ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej zlokalizowane są na dwóch różnych chromosomach. Pojedynczy gen kodujący podjednostkę alfa CG znajduje się na chromosomie 6. (6q14-q21), zaś podjednostka beta CG kodowana jest przez grupę tkankowozależnych genów opisywanych jako *CGB1-CGB9* i zlokalizowanych na chromosomie 19. (19q13.32) [45].

Gonadotropina kosmówkowa wydzielana jest głównie przez nowotwory trofoblastu i tu jej oznaczenie umożliwia potwierdzenie choroby jak i monitorowanie leczenia. Ekspresję CG zaobserwowano także w guzach innych narządów: piersi, szyjki macicy, prostaty, płuca, jelita grubego, nerki, pęcherza, trzustki, odbytu, sromu, jajnika, endometrium i jamy ustnej [46].

W przypadku raków jajnika, według raportu Cola uwzględniającego dane literaturowe na rok 2012, podwyższony poziom podjednostki beta CG i/lub jej hiperglikozylowanej formy odnotowano w 57. ze 150. badanych nowotworów złośliwych jajnika [47].

Podobne wyniki zaprezentował Ind, który wraz z zespołem przeanalizował użyteczność wolnej podjednostki beta CG w grupie kobiet z nabłonkowymi rakami jajnika. Spośród 73. rozpatrywanych przypadków jedynie w 36% marker wykazywał wysokie miana z niewielkimi różnicami pomiędzy stopniami histologicznej złośliwości FIGO [48].

Analogiczne wyniki uzyskali także Vartiainen i wsp., którzy w grupie 173 kobiet ze złośliwymi zmianami w jajnikach podwyższony poziom podjednostki beta CG w surowicy zaobserwowali w 57. przypadkach (33%) [49].

Powyższe wyniki sugerują, że dla nowotworów niewodzących się trofoblastu, w tym raków jajnika, czułość i specyficzność CG są zbyt niskie.

Podsumowanie

Badania nad markerami nowotworowymi skupiają się na określaniu użyteczności określonych związków wysokocząsteczkowych oraz na poszukiwaniach nowych profili

symptomatycznych białek czy lipidów typowych dla nowotworów złośliwych różnego pochodzenia tkankowego. Do tej pory nie znaleziono idealnego markera nowotworowego cechującego się 100% swoistością i czułością. Niemniej jednak pomiary mian określonych markerów w diagnostyce chorób nowotworowych są niezwykle pomocne. Markery nowotworowe pomagają nie tylko zdiagnozować chorobę, ale także przewidywać skuteczność i przebieg stosowanej terapii przeciwnowotworowej.

Oświadczenia

Oświadczenie dotyczące konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w autorstwie oraz publikacji pracy.

Źródła finansowania

Autorzy deklarują brak źródeł finansowania.

Piśmiennictwo

- Soborczyk A, Deptała A. Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Choroby serca i naczyń*. 2007;4:184–189.
- Nastalski WJ. Pojęcie normy, wartości referencyjnych i ich znaczenie dla formułowania diagnozy. W: Dembińska-Kieć A, Naskalski WJ (red.). *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*. Urban & Partner. Wrocław. 1998; 47–57.
- Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B i wsp. Rak piersi. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Via Medica, Gdańsk; 2013.
- Gold P, Freedman S. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med*. 1965;1;121:439–462.
- Thomson D, Krupey J, Freedman S, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1969;64(1):161–167.
- Guadagni F, Ferroni P, Carlini S i wsp. Re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res*. 2001;7:8:2357–2362.
- Lee JS, Park S, Park JM i wsp. Elevated levels of preoperative CA 15–3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:5:1225–1231.
- Wang G, Qin Y, Zhang J i wsp. Nipple discharge of CA15–3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2014;28:15(6):9546–9565.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R i wsp. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;20:25(33):5287–5312.
- Nath S, Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol Med*. 2014;20;6:332–342.
- Ebeling FG, Stieber P, Untch M i wsp. Serum CEA and CA 15–3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 2002;22;86(8):1217–1222.
- Park BW, Oh JW, Kim JH i wsp. Preoperative CA 15–3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol*. 2008;Apr 19(4):675–81.
- Rack B, Schindlbeck C, Jückerstock J i wsp. Prevalence of CA 27.29 in primary breast cancer patients before the start of systemic treatment. *Anticancer Res*. 2010;30(5):1837–1841.
- Gion M, Boracchi P, Dittadi R i wsp. Prognostic role of serum CA15.3 in 362 node-negative breast cancers. An old player for a new game. *Eur J Cancer*. 2002;38;9:1181–1188.
- Lauro S, Trasatti L, Bordin F i wsp. Comparison of CEA, MCA, CA 15–3 and CA 27–29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. *Anticancer Res*. 1999; Jul-Aug;19(4C):3511–3515.
- Hou MF, Chen YL, Tseng TF i wsp. Evaluation of serum CA27.29, CA15–3 and CEA in patients with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999;Sep;15(9):520–528.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. *Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa* 2008.
- Blecharz P, Szatkowski W, Bodzek M, Łuczyńska E. Clinical features and disease course in patients with BRCA1-dependent ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2012;83(5):353–356.
- Bast Jr. RC, Feeney M, Lazarus H i wsp. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981;68:5:1331–1337.
- Xu X, Wang Y, Wang F i wsp. Nadir CA-125 level as prognosis indicator of high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2013;Apr 25:6–31.
- Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem*. 2001;20:276(29):27371–27375.
- Sevinc A, Camci C, Turk HM i wsp. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. *Oncology*. 2003;65(1):1–6.
- Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44(2):151–78.
- Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP i wsp. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):45–52.
- Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH i wsp. CA-125: the past and the future. *Int J Biol Markers*. 1998;13(4):179–187.
- Husseinzadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been any progress? A review. *Gynecol Oncol*. 2011;120(1):152–157.
- Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL i wsp. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(4):222–229.
- Bast Jr. RC, Badgwell D, Lu Z i wsp. New tumor markers: CA125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(3):274–281.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R i wsp. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*. 2009;10(4):327–340.
- Høgdall EV, Christensen L, Kjaer SK i wsp. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish "MALOVA" Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):508–515.
- Ueda Y, Enomoto T, Kimura T i wsp. Serum biomarkers for early detection of gynecologic cancers. *Cancers (Basel)*. 2010;14:2(2):1312–1327.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, *PROLOG Gynecology and Surgery (6th Edition)*. W: American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, USA, 2009.
- Van Dalen A, Favier J, Burges A i wsp. Prognostic significance of CA 125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2000;79(3):444–450.

34. Simmons AR, Baggerly K, i Bast Jr. RC. The Emerging Role of HE4 in the Evaluation of Advanced Epithelial Ovarian and Endometrial Carcinomas. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(6):548–556.
35. Ortiz-Muñoz B, Aznar-Oroval E, García AG i wsp. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(7):7249–7258.
36. Yang J, Sa M, Huang M i wsp. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem*. 2013;46(16–17):1705–1708.
37. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK i wsp. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40–46.
38. Chang K, Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(1):136–140.
39. Creaney J, Sneddon S, Dick IM i wsp. Comparison of the diagnostic accuracy of the MSLN gene products, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor, as biomarkers for mesothelioma in pleural effusions and serum. *Dis Markers*. 2013;35(2):119–27.
40. McIntosh MW, Drescher C, Karlan B i wsp. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):9–15.
41. Badgwell D, Lu Z, Cole L i wsp. Urinary mesothelin provides greater sensitivity for early stage ovarian cancer than serum mesothelin, urinary hCG free beta subunit and urinary hCG beta core fragment. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):490–7.
42. Sica GL, Choi IH, Zhu G i wsp. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity*. 2003;18(6):849–861.
43. Simon I, Katsaros D, Rigault de la Longrais I i wsp. B7-H4 is over-expressed in early-stage ovarian cancer and is independent of CA125 expression. *Gynecol Oncol*. 2007;106(2):334–341.
44. Leung J, Suh WK. Host B7-H4 regulates antitumor T cell responses through inhibition of myeloid-derived suppressor cells in a 4T1 tumor transplantation model. *J Immunol*. 2013;190(12):6651–6661.
45. Rull K, Laan M. Expression of beta-subunit of HCG genes during normal and failed pregnancy. *Hum Reprod*. 2005;20(12):3360–3368.
46. Cole LA. hCG, five independent molecules. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1–2):48–65.
47. Cole LA. HCG variants, the growth factors which drive human malignancies. *Am J Cancer Res*. 2012;2(1):22–35.
48. Ind T, Iles R, Shepherd J i wsp. Serum concentrations of cancer antigen 125, placental alkaline phosphatase, cancer-associated serum antigen and free beta human chorionic gonadotrophin as prognostic markers for epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(9):1024–1029.
49. Vartiainen J, Lassus H, Lehtovirta P i wsp. Combination of serum hCG beta and p53 tissue expression defines distinct subgroups of serous ovarian carcinoma. *Int J Cancer*. 2008;112(9):2125–2129.

Zaakceptowano do edycji: 2015-02-10
Zaakceptowano do publikacji: 2015-03-30

Adres do korespondencji:

Piotr Białas
Katedra i Zakład Biologii Komórki
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 5D, 60-806 Poznań
tel.: +48 61 854 7170
fax: +48 61 854 7169
e-mail: pbialas@ump.edu.pl