

Dominującym typem histologicznym wśród nowotworów głowy i szyi jest rak płaskonabłonkowy. Stwarza to określone preferencje przy doborze markerów nowotworowych, których oznaczenia są wykorzystywane w diagnostyce chorych na nowotwory głowy i szyi. Oznaczenia CEA ze względu na ograniczoną użyteczność nie znalazły zastosowania w diagnostyce biochemicznej tej grupy chorych. Przez długi czas antygen raka płaskonabłonkowego był uznawany za marker z wyboru w tym względzie. Jednak relatywnie niska czułość i swoistość diagnostyczna wyników jego oznaczeń oraz słaba ekspresja w nowotworach nisko zróżnicowanych stymulują poszukiwania innych markerów. Duże oczekiwania wiąże się z wykorzystaniem oznaczeń markera CYFRA 21-1, będącego rozpuszczalnym fragmentem cytokeratyny 19. Wykazano, że częstość jego podwyższonych wyników zależy od stadium zaawansowania klinicznego, histologicznego stopnia zróżnicowania, wielkości guza, stanu węzłów chłonnych, obecności odległych przerzutów. Wynikom oznaczeń CYFRA 21-1 przypisuje się istotną wartość predykcyjną i prognostyczną. Dążąc do zwiększenia wydolności diagnostyki biochemicznej chorych na nowotwory głowy i szyi, analizowano przydatność innych markerów oraz związków biologicznie czynnych, m.in. kwasu siałowego, ferrytyny, alfa-L-fukozydazy. Komplementarne w stosunku do SCC-Ag i/lub CYFRA 21-1 oznaczenia tych substancji pozwalają na bardziej wnikliwą diagnostykę chorych na nowotwory głowy i szyi.

**Słowa kluczowe:** nowotwory płaskonabłonkowe głowy i szyi, CEA, SCCA, CYFRA 21-1, inne wskaźniki biochemiczne.

## Użyteczność badań markerów nowotworowych w diagnostyce nowotworów głowy i szyi

*The usefulness of tumour markers in the diagnostics of head and neck cancer patients*

Jan Kulpa, Ewa Wójcik, Urszula Rychlik

Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

### Wstęp

W niektórych opracowaniach dotyczących chorób nowotworowych zakłada się istnienie w ustroju chorych hipotetycznego układu wzajemnie na siebie oddziaływujących: organizmu gospodarza i nowotworu. W jakimś stopniu istnienie takiego układu znajduje swoje odzwierciedlenie w diagnostyce laboratoryjnej chorób nowotworowych. Można w niej wyróżnić 2 zasadnicze działy. Szeroki wachlarz badań biochemicznych, a także hematologicznych, koagulologicznych, których wyniki pozwalają na ocenę stanu ogólnego chorych, stanowią ekwiwalent biochemiczny różnych skal sprawności, często stosowanych w onkologii, zaliczany jest do pierwszego działu. Zmiany stężenia/aktywności wskaźników biochemicznych zaliczanych do tego działu, w porównaniu z ich poziomem, spotykanym w warunkach fizjologicznych można uznać za pewną miarę nasilenia zaburzeń homeostazy ustrojowej, do jakich dochodzi w odpowiedzi organizmu gospodarza na obecność nowotworu. Zmiany poziomu tych wskaźników o podobnym nasileniu i charakterze spotykane są również w chorobach o innej etiologii aniżeli nowotworowa, ale bynajmniej nie zmniejsza to użyteczności wyników ich badań w diagnostyce chorych na nowotwory złośliwe. Natomiast do drugiego działu zalicza się badania wskaźników, których poziom w płynach ustrojowych, głównie surowicy krwi pozostaje w relacji do obecności nowotworu, rozległości, agresywności procesu chorobowego. To właśnie badania markerów nowotworowych, cytokin i ich wolnych receptorów, wybranych hormonów i substancji biologicznie czynnych zalicza się do tego działu. O przydatności tych wskaźników na różnych etapach szeroko pojmowanego procesu diagnostycznego u chorych na nowotwory decyduje czułość i swoistość diagnostyczna wyników ich oznaczeń. Należy z pełną świadomością przyznać, że wyniki badań laboratoryjnych wnoszą do diagnostyki chorób nowotworowych informację o charakterze dodatkowym, uzupełniającą w stosunku do uzyskiwanych z badań obrazowych, endoskopowych czy podczas badań lekarskich. Istotny wpływ na ten stan ma – poza nielicznymi wyjątkami – niezadowolająca czułość i swoistość diagnostyczna wyników oznaczeń markerów nowotworowych. Tylko badania pojedynczych markerów w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi znajdują zastosowanie w podejmowanych programach wykrywania nowotworów w grupach wysokiego ryzyka zagrożenia. Na podstawie wyników oznaczeń markerów nie można ustalić stadium zaawansowania procesu chorobowego u poszczególnych chorych. Pomimo tych zastrzeżeń i ograniczeń badania markerów zyskały powszechną akceptację w ocenie efektywności leczenia podstawowego i systematycznej kontroli po jego zakończeniu, celem wczesnego wykrycia wznowy i/lub odległych przerzutów, a także w monitorowaniu leczenia uzupełniającego, ocenie reakcji chorych na to leczenie. Coraz częściej podejmuje się próby wykorzystania badań mar-

The dominating histological type among head and neck tumours is squamous cell carcinoma.

This creates specific preferences in choosing tumour markers determined for diagnosing head and neck cancer patients. Due to their limited usability, CEA determinations have not been employed in the biochemical diagnostics of this group of patients. For a long time, the squamous cell carcinoma antigen was considered to be a marker of choice in this respect. However, the relatively low sensibility and diagnostic specificity of the results of its determination, as well as low expression in poorly differentiated tumours, stimulate search for other markers. Large expectations are associated with the determination of CYFRA 21-1 which is a soluble fragment of cytokeratin 19. It has been shown that the frequency of its elevated levels depends on the clinical stage, histological differentiation, tumour size, nodal status and presence of distant metastases.

The results of CYFRA 21-1 determinations are assumed to be of significant predictive and prognostic value. Aiming at increasing the efficiency of biochemical diagnostics in head and neck cancer patients, an analysis was made to find the usability of other markers and their biologically active substances, among others, sialic acid, ferritine, alpha-L-fucosidase, complementary in relation to SCC-Ag and/or CYFRA 21-1 determinations of these substances, allowing more thorough diagnostics of head and neck cancer patients.

**Key words:** head and neck squamous cell carcinoma, CEA, SCCA, CYFRA 21-1, other biochemical factors.

kerów czy wybranych cytokin i ich wolnych receptorów w ocenie rokowania, oszacowaniu prawdopodobieństwa przeżycia bezobjawowego i całkowitego chorych.

Powyższe uwagi odnoszą się również do możliwości wykorzystania badań markerów nowotworowych u chorych na nowotwory głowy i szyi. Nowotwory te tworzą w pewnej mierze heterogenną grupę ze względu na lokalizację, do której zalicza się raki górnej części układu pokarmowego i oddechowego oraz nowotwory ucha, gruczołów ślinowych i tarczycy. Te ostatnie jednak ze względu na odrębności szeregu własności biologicznych rozpatrywane są zazwyczaj oddzielnie, podobnie jak rak przełyku. Około 85–95% nowotworów nabłonkowych głowy i szyi stanowią raki płaskonabłonkowe. Ten fakt miał w pewnej mierze wpływ na dobór markerów nowotworowych, których przydatność była weryfikowana u chorych z tą lokalizacją narządową procesu nowotworowego. Przedmiotem szeregu badań była użyteczność diagnostyczna wyników oznaczeń, m.in. antygeny karcynoembrionalnego (CEA), antygeny raka płaskonabłonkowego (SCCA) oraz jego izoform SCCA1 i SCCA2, markerów pochodnych cytokekratyn (CYFRA 21-1, TPA, TPS), antygeny CA 19-9, a także kwasu siałowego, kinazy tymidynowej (TK), alfa-L-fukozydazy, kwasu hialuronowego.

### Antygen kanceroembrionalny (CEA)

Pierwszym historycznie markerem, którego wyniki oznaczeń stężenia w surowicy krwi próbowano wykorzystać w diagnostyce nowotworów głowy i szyi, był antygen karcynoembrionalny. Początkowo CEA był uznawany za marker raka jelita grubego i odbytnicy, jednak dalsze badania wykazały, że podwyższone jego stężenia spotyka się u chorych na nowotwory złośliwe o różnej lokalizacji narządowej, głównie w zaawansowanych stadiach choroby, w obecności odległych przerzutów. W analizie wyników oznaczeń CEA jako wartość odcinającą – wyznaczoną w oparciu o badania u ludzi zdrowych – przyjmuje się stężenie 3,2 ng/ml. Ponieważ na poziom markera ma wpływ palenie tytoniu i u ok. 15% palaczy jego stężenie może być wyższe od tej wartości odcinającej, jednak nieprzekraczające 10 mg/ml, często dla populacji mieszanej – palaczy i osób niepalących – przyjmowane są wartości odcinające w granicach 5,0–5,8 ng/ml. Fakt, że palenie tytoniu jest uznawane za jeden z głównych czynników etiologicznych w nowotworach głowy i szyi, należy uwzględnić przy analizie wyników oznaczeń CEA u chorych. Dane odnośnie do użyteczności diagnostycznej badań CEA u chorych na nowotwory głowy i szyi, pomimo pewnych rozbieżności wynikających z różnic w składzie badanych grup, jak i przyjętych przy interpretacji wyników wartości odcinających, są dość jednoznaczne.

Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń stężenia CEA jest relatywnie niska, kształtuje się w granicach 15–42% przy swoistości diagnostycznej 95% [1–4]. Brak jest zasadniczo różnic w częstości podwyższonych wyników i stężeniach CEA w zależności od subregionalnej lokalizacji nowotworu [5]. Według Rosati i wsp. podwyższone stężenia CEA są istotnie częściej spotykane w nowotworach dobrze zróżnicowanych (G1 – 54%) aniżeli nisko zróżnicowanych (G3 – 13%), jednak inni autorzy nie potwierdzają takich zależności [6]. Częstości podwyższonych wyników i stężenia CEA wykazują tendencję wzrostową, w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego. Nie stwierdza się natomiast istotnych różnic w stężeniu markera w zależności od wielkości guza ani stanu węzłów chłonnych [5]. U chorych z odległymi przerzutami odsetki podwyższonych wyników wahają się w granicach 26–57%. Dane odnośnie do przydatności CEA w ocenie rokowania chorych są nader fragmentaryczne i nie potwierdzają przydatności wyników jego oznaczeń w tym zakresie [7].

### Antygen raka płaskonabłonkowego (SCCA)

Ze względu na typ histologiczny, jaki dominuje w nowotworach głowy i szyi, markerem, z którego możliwościami wykorzystania wyników oznaczeń w diagnostyce biochemicznej chorych wiązano duże oczekiwania, był antygen raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antigen* – SCCA). Po raz pierwszy antygen ten został wyizolowany w 1977 r. przez Kato i wsp. z tkanki

ptaskonabłonkowego raka szyjki macicy i określony terminem TA-4 [8, 9]. Następnie wyizolowano z przerzutów raka szyjki macicy do wątroby bardziej jednorodną postać antygenu TA-4, a mianowicie antygen raka płaskonabłonkowego – SCCA. Dalsze badania pozwoliły na stwierdzenie, że antygen nie jest jednorodną substancją, ale stanowi grupę zawierającą ponad 10 różnych glikoprotein o ciężarze cząsteczkowym ok. 45 kDa, wykazujących w swoich własnościach znaczne podobieństwo do inhibitorów proteaz serynowych (serpin) [10]. Badania ruchliwości w polu elektrycznym pozwoliły na wyizolowanie dwóch frakcji – kwaśnej o  $pI < 6,25$  oraz obojętnej o  $pI > 6,25$ . Te obojętne i kwaśne izoformy – jak wykazano – są kodowane przez 2 bezpośrednio obok siebie położone geny, które kodują białka SCCA1 i SCCA2 zawierające po 390 reszt aminokwasowych w łańcuchu peptydowym oraz kilka N-związanych bocznych łańcuchów węglowodanowych. Chociaż SCCA1 i SCCA2 w składzie aminokwasowym wykazują 92% zbieżność, to różnice w 7 z 13 reszt aminokwasowych centrum reaktywnego powodują, że obie izoformy różnią się własnościami biochemicznymi. SCCA1 odpowiada frakcji obojętnej i wykazuje własności inhibitora papainopodobnych proteaz cysteiny (katepsyna K, L i S), natomiast SCCA2 jest przedstawicielem frakcji kwaśnej i ma własności inhibitora chymotrypsynopodobnych proteaz serynowych (katepsyna G, chymaza z komórek tłuszcznych) [11–13]. Zarówno SCCA1, jak i SCCA2 są obecne w cytoplazmie komórek płaskonabłonkowych. Metodami immunohistochemicznymi wykazano obecność tych antygenów w prawidłowych tkankach, a także w tkance nowotworowej, przy czym ekspresja SCCA2 była bardziej nasiloną w komórkach nowotworowych linii hodowlanych, tkance raka szyjki macicy oraz nowotworów głowy i szyi w porównaniu z SCCA1 [14, 15].

Brak jest natomiast informacji odnośnie funkcji biologicznej tych antygenów. Podczas gdy wiele serpin jest wydzielanych z komórek i wykazuje swoje działanie w przestrzeni pozakomórkowej, to SCCA1 i SCCA2 należą do rodziny wewnątrzkomórkowych serpin, które są uwalniane do krążenia przypadkowo, a mechanizm tego procesu pozostaje nadal nieznanym [15]. Sugeruje się udział antygenów, mających własności inhibitorów proteaz serynowych, w hamowaniu procesów apoptozy. Wykazano, że nasilona ekspresja SCCA1 stanowi działanie ochronne przed indukującym apoptozę wpływem leków przeciwnowotworowych czy TNF- $\alpha$  i jest związana ze stymulacją wzrostu komórek nowotworowych [16, 17]. Zakłada się, że SCCA1 może interferować w procesy programowanej śmierci komórek, oddziałując na kaspazy, a w szczególności hamując aktywność kaspazy 3 [17]. Znacznie mniej informacji jest dostępnych odnośnie roli, jaką spełnia SCCA2, jednak panuje zgodność opinii, że frakcja ta, podobnie do SCCA1, bierze udział w neutralizacji wewnątrzkomórkowej aktywności proteolitycznej komórek raka płaskonabłonkowego. Podkreśla się, że SCCA2 jest dominującą frakcją w komórkach nowotworowych, a wzrastająca proporcja tej frakcji [SCCA2/(SCCA1+SCCA2)] jest wiązana z agresywnością nowotworu [15].

Stężenie SCCA w surowicy krwi ludzi zdrowych jest śladowe. Do oznaczeń stężenia tego markera przez długi czas zasadniczo były dostępne tylko zestawy odczynnikowe fir-

my Abbott Laboratories. Wartości odcinające wraz ze zmianą technologii pomiarowych – początkowo metody radioimmunochemiczne, obecnie enzymoimmunochemiczne – ulegały stopniowej ewaluacji i obecnie przyjmuje się najczęściej stężenie w zakresie 1,5–2,0 ng/ml [18]. Wyniki oznaczeń SCCA zyskały powszechną akceptację w diagnostyce chorych na raka szyjki macicy [19–22]. Dane dotyczące różnych aspektów użyteczności wyników oznaczeń SCCA w diagnostyce chorych na płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi nie są jednoznaczne. Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń SCCA waha się od 21% do blisko 50% przy swoistości diagnostycznej 95% [1, 5, 6, 25, 26]. Różnice w składzie badanych grup chorych pod względem zaawansowania, jak i w przyjmowanych wartościach odcinających mogą mieć istotny wpływ na te rozbieżności. Częstość podwyższonych wyników markera, jak i jego bezwzględne stężenia wykazują wyraźną tendencję wzrostową wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego procesu nowotworowego. Ponadto ekspresja antygeny w nisko zróżnicowanych nowotworach jest śladowa, dlatego również rzadko spotyka się u tych chorych podwyższone stężenia SCCA [7, 25]. W opinii większości badaczy stwierdza się wyraźne zależności pomiędzy stężeniem markera a wielkością guza (T), stanem węzłów chłonnych ( $N_0$  vs  $N_n$ ), obecnością odległych przerzutów ( $M_0$  vs  $M_n$ ), a także głębokością nacieku [4, 5, 7, 25].

Półowkowy czas zaniku SCCA w krążeniu jest krótki i wynosi ok. 20 min, co sprawia, że po ok. 7 dniach od chirurgicznego usunięcia guza – jeżeli zabieg był radykalny – wyjściowo podwyższone stężenie markera powinno ulec normalizacji. Wyniki oznaczeń SCCA mają ograniczoną przydatność w kontroli chorych po leczeniu chirurgicznym, dodatnia wartość predykcyjna wzrostu stężenia markera jest relatywnie niska, w granicach 40–50%. U chorych na płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi poddanych radioterapii w trakcie leczenia może dochodzić do przejściowego wzrostu stężenia SCCA, co jest łączone ze wzmożonymi procesami nekrozy komórek nowotworowych [27]. Dane odnośnie do wartości prognostycznej podwyższonego stężenia SCCA przed leczeniem wykazują znaczne zróżnicowanie. Przeważają jednak opinie, że nie ma ono zasadniczo istotnego znaczenia w ocenie czasu przeżycia bezobjawowego, natomiast wykazano, że chorzy z wyjściowo podwyższonym stężeniem markera cechują się istotnie krótszym przeżyciem całkowitym [5, 28]. Wykazano również, że podwyższone stężenie SCCA i białka C-reaktywnego jest niezależnym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na nowotwory gardła i krtani [29]. Brak jest natomiast do chwili obecnej informacji odnośnie do użyteczności diagnostycznej oznaczeń SCCA1 i SCCA2 u chorych na nowotwory głowy i szyi.

### Markery – pochodne cytokeratyn

Ograniczona czułość i swoistość diagnostyczna oznaczeń SCCA była jednym z czynników stymulujących poszukiwania innych markerów, których wyniki badań mogłyby się przyczynić do poprawy efektywności diagnostyki biochemicznej chorych na nowotwory płaskonabłonkowe głowy i szyi. Duże zainteresowanie w tym względzie budzą markery pochodne cytokeratyn 8, 18, 19, a szczególnie antygen CYFRA 21-1, marker będący pochodną cytokeratyny 19, z któ-

rej rozpuszczalnymi fragmentami reagują 2 przeciwciała monoklonalne KS 19-1 i BM 19-21. Podwyższone stężenia tego markera wykazano u znacznego odsetka chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, a zwłaszcza raka płaskonabłonkowego.

Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń CYFRA 21-1 u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca kształtuje się w granicach 60–80% przy swoistości 95%. CYFRA 21-1 uznawana jest obecnie za marker z wyboru w diagnostyce chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [30–33]. Ekspresję cytokeratyny 19 – chociaż niezbyt nasiloną – wykazano również w komórkach płaskonabłonkowych nowotworów głowy i szyi [34, 35]. Podwyższone stężenia tego markera obserwuje się u 20–72% chorych. Znaczna rozpiętość podawanych przez różnych badaczy odsetków podwyższonych wyników CYFRA 21-1 w głównej mierze wynika z rozbieżności w wartościach odcinających, przyjmowanych przy interpretacji wyników u chorych na nowotwory głowy i szyi. O ile w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca wykorzystuje się najczęściej wartość odcinającą 3,3 ng/ml, która odpowiada 95. percentylowi rozkładu stężeń markera w grupie osób zdrowych i z niezłośliwymi zmianami w płucach, to przy interpretacji wyników u chorych na nowotwory głowy i szyi korzysta się najczęściej z wartości odcinających w zakresie 1,0–2,8 ng/ml [1, 2, 36–38].

Analiza pól powierzchni pod krzywymi ROC w jednoznaczny sposób wykazała, że czułość diagnostyczna wyników oznaczeń CYFRA 21-1 u chorych na płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi jest istotnie wyższa aniżeli SCCA [25, 29]. Częstość podwyższonych wyników, jak i bezwzględne stężenia markera w opinii większości badaczy wykazują wyraźną tendencję wzrostową wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego procesu chorobowego. Dane dotyczące zależności stężenia markera względem wielkości guza, stanu węzłów chłonnych, obecności odległych przerzutów nie są w pełni jednoznaczne [2, 37, 39, 40]. Ekspozycja jest natomiast odwrotna zależność pomiędzy częstością podwyższonych wyników CYFRA 21-1 a stopniem histologicznego zróżnicowania nowotworu [7, 37]. Ten fakt, jak i brak korelacji pomiędzy wynikami SCCA i CYFRA 21-1 uzasadnia przydatność komplementarnych oznaczeń obu markerów [41]. Czułość diagnostyczna takiego kompleksu markerów oceniana jest na 65% przy swoistości 91% [1].

Po leczeniu stężenie CYFRA 21-1 spada do wartości spotykanych u ludzi zdrowych, a utrzymujące się niskie stężenie uznawane jest za wiarygodny wykładnik radykalności terapii [39]. W kontroli chorych po leczeniu dodatnia wartość predykcyjna wzrostu stężenia markera dla potwierdzenia nawrotu choroby kształtuje się w granicach 80–90%, przy czym u ponad 50% chorych wzrost stężenia markera wyprzedza objawy kliniczne i radiologiczne reaktywizacji procesu chorobowego o średnio 4 mies. Natomiast ujemna wartość predykcyjna niskiego stężenia CYFRA 21-1 dla wykluczenia aktywnego procesu chorobowego oceniana jest na poziomie 70–80% [41–44]. Opinie odnośnie do wartości prognostycznej podwyższonego stężenia CYFRA 21-1 przed leczeniem wykazują znaczne rozbieżności. O ile Kuropkat i wsp. uważają, że wyniki oznaczeń CYFRA 21-1 nie mają wartości

prognostycznej, to inni badacze podkreślają istotne zależności pomiędzy stężeniem markera a czasem przeżycia bezobjawowego oraz całkowitego chorych [29, 41, 45, 46]. Wykazano ponadto, że stężenie CYFRA 21-1 może być niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych na nowotwory głowy, zwłaszcza nisko zróżnicowane [36, 40].

W diagnostyce chorych na nowotwory głowy i szyi weryfikowana była również przydatność wyników oznaczeń pozostałych markerów pochodnych cytokeratyn, a mianowicie tkankowego polipeptydowego antygenu (TPA) i swoistego polipeptydowego antygenu tkankowego (TPS). Czułość diagnostyczna obu tych markerów jest zbliżona do CYFRA 21-1, jednak swoistość niższa [39, 43, 47]. Podkreśla się użyteczność wyników ich oznaczeń w monitorowaniu chemioterapii u chorych na płaskonabłonkowe nowotwory głowy i szyi, zwłaszcza z nowotworami nisko zróżnicowanymi [6].

### Inne wskaźniki

W pewnym okresie znaczne zainteresowanie w aspekcie optymalizacji diagnostyki biochemicznej chorych na nowotwory głowy i szyi budziły oznaczenia kwasu sialowego całkowitego lub jego frakcji związanej z lipidami. Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń obu form kwasu sialowego była wysoka, w granicach 55–71%, jednak swoistość bardzo niska. Jak wykazano, częstość podwyższonych stężeń kwasu sialowego koreluje ze stopniem zaawansowania, wielkością guza i stanem węzłów chłonnych [1, 4, 48]. Wynikom oznaczeń kwasu sialowego jest również przypisywana wartość prognostyczna, podwyższone jego stężenia wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem krótszego przeżycia bezobjawowego i całkowitego chorych [1]. Jednak ze względu na brak standaryzacji i automatyzacji metod pomiarowych stężenia kwasu sialowego i kłopotliwe procedury preparatyki wstępnej materiału popularność oznaczeń tego wskaźnika jest ograniczona. Sugeruje się, że oznaczenia kwasu sialowego komplementarne w stosunku do CYFRA 21-1 lub SCCA mogłyby się przyczynić do wyraźnej poprawy efektywności diagnostyki biochemicznej chorych na nowotwory głowy i szyi.

Podjęmowane prób weryfikacji przydatności wyników oznaczeń ferrytyny, beta-2-mikroglobuliny, dehydrogeny kwasu mlekowego, kinezy tymidynowej, kwasu hialuronowego w diagnostyce chorych na nowotwory głowy i szyi nie przyniosły zadowalających rezultatów [4, 15, 40, 49–51]. Interesujące informacje przynoszą natomiast badania Ayude i wsp., którzy sugerują, że wysoce użytecznym markerem może być alfa-L-fukozydaza (AFU), enzym lizosomalny, który katalizuje usunięcie reszt fukozy ze sfingolipidów i rozpad polisacharydów w organizmach ssaków. Jego brak w organizmie jest przyczyną choroby metabolicznej (fukozydozy). Podwyższone stężenie AFU spotyka się relatywnie często w pierwotnych nowotworach wątroby, czułość diagnostyczna wyników oznaczeń tego wskaźnika kształtuje się na poziomie 82%. Sugeruje się celowość wykonywania jego oznaczeń w nowotworach wątroby komplementarnie do AFP. W nowotworach głowy i szyi czułość diagnostyczna oznaczeń stężenia AFU 55% przy swoistości 91% w odniesieniu do zdrowych osób, a w diagnostyce różnicowej raków głowy i szyi oraz zmian niezłośliwych czułość diagnostyczna

oceniana jest na 50% [1]. Proponuje się wykonywanie oznaczeń AFU komplementarnie do CYFRA 21-1, uzyskując w ten sposób znaczną poprawę diagnostyki biochemicznej chorych na nowotwory głowy i szyi, zwłaszcza we wczesnych stadiach zaawansowania.

Obecnie rozważa się możliwość wykorzystania w diagnostyce biochemicznej nowotworów głowy i szyi – podobnie jak to się dzieje w odniesieniu do nowotworów o innej lokalizacji narządowej – wyników oznaczeń stężenia cytokin prozapalnych i proangiogennych oraz ich wolnych receptorów. Jednak informacje na ten temat są nader fragmentaryczne, dotyczą pojedynczych cytokin. Za potencjalnymi możliwościami rozszerzenia diagnostyki o badania cytokin przemawiają wyniki oznaczeń białek ostrej fazy, których produkcja w wątrobie jest przez nie indukowana [52]. Kompleksowe badania markerów nowotworowych – o relatywnie dobrej czułości diagnostycznej w odniesieniu do płaskonabłonkowych – oraz wielu białek ostrej fazy wydają się kierunkiem, który pozwoli na wyraźną poprawę diagnostyki, monitorowania leczenia, kontroli chorych po jego zakończeniu oraz ocenę rokowania.

#### Piśmiennictwo

1. Ayude D, Gacio G, De la Cadena MP, et al. Combined use of established and novel tumor markers in the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 1345-50.
2. Buntzel J, Hornig A, Glatzel M, Micke O, Bruns F, Schafer U, Frohlich D. Tumor markers and lymphatic metastasis in head and neck cancer patients. *Anticancer Res* 2005; 25: 1539-42.
3. Costey M, Mora J, Leon X, Lopez M, Orus C, Verges J, Ganan L, Quer M. CEA and Cyfra 21.1 study pre-treatment in 252 patients with head and neck carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004; 55: 338-42.
4. Dreyfuss AI, Clark JR, Andersen JW. Lipid-associated sialic acid, squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen, and lactate dehydrogenase levels as tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1992; 70: 2499-503.
5. Kimura Y, Fujieda S, Takabayashi T, Tanaka T, Sugimoto C, Saito H. Conventional tumor markers are prognostic indicators in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Letters* 2000; 155: 163-8.
6. Rosati G, Riccardi F, Tucci A. Use of tumor markers in the management of head and neck cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15: 179-83.
7. Ogawa T, Tsurusako Y, Kimura N, Nishioka S, Akagi H, Nishizaki K, Nishioka K, Rutka J. Comparison of tumor markers in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Otolaryngol* 1999; Suppl 540: 72-6.
8. Kato H, Miyauchi F, Morioka H, Fujino T, Torigoe T. Tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1979; 43: 585-90.
9. Mino N, Iio A, Hammamoto K. Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. *Cancer* 1988; 62: 730-734.
10. Suminami Y, Kishi F, Sekiguchi K, Kato H. Squamous cell carcinoma antigen is a new member of the serine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; 181: 51-8.
11. Sakata Y, Arima K, Takai T, et al. The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine proteinase activity of a major mite allergen, Der p 1. *J Biol Chem* 2004; 279: 5081-7.
12. Sakata Y, Arima K, Takeshita K, et al. Characterization of novel squamous cell carcinoma antigen-related molecules in mice. *Biochem Biophys Res Comm* 2004; 324: 1340-5.
13. Suminami Y, Kishi F, Murakami A, Sakaguchi Y, Nawata S, Numa F, Kato H. Novel forms of squamous cell carcinoma antigen transcripts produced by alternative splicing. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1519: 122-8.
14. Nustad K, Dowell BL, Davis GJ, et al. Characterization of monoclonal antibodies directed against squamous cell carcinoma antigens: report of the TD-10 Workshop. *Tumor Biol* 2004; 25: 69-90.
15. Uemura Y, Pak SC, Luke C, et al. Circulating serpin tumor markers SCCA1 and SCCA2 are not actively secreted but reside in the cytosol of squamous carcinoma cells. *Int J Cancer* 2000; 89: 368-77.
16. Stenman J, Hedstrom J, Grenman R, Leivo I, Finne P, Palotie A, Orpana A. Relative levels of SCCA2 and SCCA1 mRNA in primary tumors predict recurrent disease in squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Cancer* 2001; 95: 39-43.
17. Suminami Y, Nagashima S, Vujanovic NL, Hirabayashi K, Kato H, Whiteside TL. Inhibition of apoptosis in human tumor cells by the tumour-associated serpin, SCC antigen-1. *Br J Cancer* 1999; 82: 981-9.
18. Kornafel J. Antygen raka płaskonabłonkowego (SCC) w nowotworach narządów płciowych kobiety. *Nowotwory* 1904; 44: 44-51.
19. Bolli JAN, Doering DL, Bosscher JR, et al. Squamous cell carcinoma antigen: Clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 160-173.
20. De Bruijn HWA, Duk JM, van der Zee et al. The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumor Biol* 1998; 19: 505-516.
21. Gaarenstroom KN, Bonfrer JM, Kenter GG, et al. Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer* 1995; 76: 807-813.
22. Molina R, Filella X, Auge JM, et al. CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res* 2005; 25: 1765-1771.
23. Fichbach N, Meyer T, Barthel K. Squamous cell carcinoma antigen in the diagnosis and treatment follow-up of oral and facial squamous cell carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 1321-1324.
24. Ropka ME, Goodwin WJ, Levine PA, et al. Effective head and neck tumor markers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1011-1014.
25. Banal A, Hacene K, Berthelot-Ruff E, Mahe E, Fontana X, Pichon MF. Comparison of Cyfra 21-1 and SCC assays in head and neck tumours. *Tumor Biology* 2001; 22: 27-35.
26. Polberg K, Stepulak A, Stryjecka-Zimmer M i wsp. Antygen raka płaskonabłonkowego w surowicy krwi pacjentów z rakiem krtani. *Pol Merk Lek* 2005; 19: 375-6.
27. Pradier O, Hille A, Schimberger H, Hess CF. Monitoring of therapy in head and neck patients during the radiotherapy by measurement of CYFRA 21-1. *Cancer/Radiother* 2002; 6: 15-21.
28. Molina R, Torres MD, Moragas M, et al. Prognostic significance of SCC antigen in the serum of patients with head and neck cancer. *Tumor Biol* 1996; 17: 81-9.
29. Kulpa J, Stasik Z, Skotyszewski J i wsp. Predictive value of SCC-Ag, CYFRA 21-1 and selected acute phase proteins in radiotherapy of pharyngeal and laryngeal cancer. A preliminary report. *Neoplasma* 2004; 51: 103-8.
30. Brechot JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Fretault J, Rochemaure J, Chastang C. Diagnostic and prognostic value of CYFRA 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: A prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* 1997; 33, 385-91.
31. Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, Kołodziejki L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 1931-7.
32. Pujol J-L, Grenier J, Daures J-P, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 61-66.
33. Stieber P, Bodenmuller H, Banauch D, et al. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer. *Clin Biochem* 1993; 26: 301-4.
34. Hamakawa H, Bao Y, Takarada M, Fukuzumi M, Tanioka H. Cytokeratin expression in squamous cell carcinoma of the lung and oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1998; 85: 438-43.
35. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. Thof human cytokeratins: patterns of expressopn in normal epithelia, tumors and cultured cells *Cell* 1982; 31: 21-34.

36. Ceruse P, Rabilloud M, Charrie A, Dubreuil C, Disant F. Study of CYFRA 21-1, a tumor marker, in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhino Laryngol* 2005; 114: 768-76.
37. Doweck I, Barak M, Greenberg E, Uri N, Kellner J, Lurie M, Gruener N. Cyfra 21-1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 177-81.
38. Lin WY, Yen TC, Cheng KY, Wang SJ. The value of CYFRA 21-1, a new tumor marker, in nasopharyngeal carcinoma. *Neoplasma* 1998; 45: 21-4.
39. Bongers V, Braakhuis BJM, Snow GB. Circulating fragments of cytokeratin 19 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; 20: 479-82.
40. Ma BB, Leungm SF, Hui EP, Mo F, Kwan WH, Zee B, Yuen J, Chan AT. Prospective validation of serum CYFRA 21-1, b-2-microglobulin, and ferritin levels as prognostic markers in patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma undergoing radiotherapy. *Cancer* 2004; 101: 776-81.
41. Doweck I, Barak M, Greenberg E. The prognostic value of the tumor marker Cyfra 21-1 in carcinoma of head and neck and its role in early detection of recurrent disease. *Br J Cancer* 2000; 83: 1695-701.
42. Hoffmann-Fazel A, Hoffmann M, Gottschlich S, Maass JD, Rudert H, Maune S. Cyfra 21-1 in diagnosis of distant metastases of head and neck carcinoma. *Neoplasma* 2003; 25: 917-20.
43. Nagler RM, Barak M, Peled M, Ben-Aryeh H, Filatov M, Laufer D. Early diagnosis and treatment monitoring roles of tumor markers Cyfra 21-1 and TPS in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1018-25.
44. Yen TC, Lin WY, Kao CH, Cheng KY, Wang SJ. A study of new tumour marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the head and neck, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 82-6.
45. Lee JK, Hsieh JF, Tsai SC, et al. Comparison of CYFRA 21-1 and squamous cell carcinoma antigen in detecting nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 775-778.
46. Kurokat C, Lippert BM, Werner JA. Follow-up with serum Cyfra 21-1 in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Oncology* 2002; 63: 280-5.
47. Tai CJ, Liu FY, Liang JA, Yang SN, Tsai MH, Kao CH. Comparison of CYFRA 21-1 and tissue polypeptide antigen (TPS) for detecting nasopharyngeal carcinoma. *Anticancer Res* 2002; 22: 3793-6.
48. Inal E, Lacin M, Asal K, et al. The significance of ferritin, lipid-associated sialic acid, CEA, squamous cell carcinoma (SCC) antigen, and CYFRA 21-1 levels in SCC of the head and neck. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2004; 12: 23-30.
49. Fontana X, Dassonville O, Neri J, et al. Sedimentation rate and serum thymidine kinase activity: prognostic factors in squamous cell head and neck cancer. *Head Neck* 1993; 15: 425-32.
50. Franzmann EJ, Schroeder GL, Goodwin WJ, Weed DT, Fisher P, Lokeshwar VB. Expression of tumor markers hyaluronic acid and hyaluronidase (HYAL1) in head and neck tumors. *Int J Cancer* 2003; 106: 438-43.
51. Walther EK, Dahlmann N, Gorgulla HT. Tumor markers in the diagnosis and follow-up of the head and neck cancer; Role of CEA, CA 19-9, SCC, TK, and DTTase. *Head & Neck* 1993; 15: 230-235.
52. Chen Z, Malhorta PS, Thomas GR, et al. Expression of proinflammatory and proangiogenic cytokines in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 3: 1369-79.

#### Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Jan Kulpa**  
 Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej  
 Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
 Oddział w Krakowie  
 ul. Garncarska 11  
 31-115 Kraków