

Wybrane markery nowotworowe w rutynowej diagnostyce raka endometrium i szyjki macicy

Selected tumor markers in the routine diagnosis of endometrial and cervical cancer

Anna M. Badowska-Kozakiewicz

Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Jacek Przybylski

Przeгляд Menopauzalny 2012; 3: 168–173

Streszczenie

Rak endometrium występuje w większości u kobiet po menopauzie, a szczyt zachorowań przypada na wiek 55–65 lat. Obserwuje się także zwiększającą się liczbę młodych kobiet w okresie reprodukcyjnym zapadających na tę chorobę. Pod względem zapadalności na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce rak endometrium znajduje się na szóstym miejscu. Rak szyjki macicy jest najczęstszym nowotworem złośliwym narządu rodowego, zajmuje drugie miejsce pod względem występowania u kobiet. W Polsce rak szyjki macicy stanowi ok. 7,7% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet. Najczęstsze zgony występują w grupach wiekowych 45–49 i 65–74 lat. Zarówno rak endometrium, jak i szyjki macicy cechują się dużą umieralnością, dlatego poszukuje się nowych metod diagnostycznych i nowych markerów nowotworowych umożliwiających wcześniejsze rozpoznanie nowotworu. Markery nowotworowe definiowane są jako wysokocząsteczkowe substancje obecne we krwi lub moczu bądź związane z powierzchnią komórek nowotworowych. Markery nowotworowe odgrywają ważną rolę w diagnostyce nowotworów. W rutynowej diagnostyce raka endometrium i szyjki macicy zastosowanie znalazło wiele markerów, np. antygen nowotworowy (*carcinoma antigen* – CA) 125, antygen raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antigen* – SCC-Ag), tkankowy polipeptydowy antygen (*tissue polypeptide antigen* – TPA), tkankowy swoisty polipeptydowy antygen (*tissue polypeptide specific antigen* – TPS) oraz CYFRA 21-1, a także naczyniowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), czynnik stymulujący kolonie granulocytarne (*granulocyte-colony stimulating factor* – G-CSF) i czynnik stymulujący kolonie makrofagowe (*macrophage-colony stimulating factor* – M-CSF). Poszukuje się jednak ciągle nowych związków chemicznych przydatnych we wczesnej diagnostyce, monitorowaniu leczenia oraz w wykrywaniu wznowy nowotworów endometrium i szyjki macicy.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak endometrium, markery nowotworowe.

Summary

Endometrial cancer occurs mostly in postmenopausal women with the peak incidence at the age of 55-65. An increasing number of young women in the reproductive age catching the disease is also observed. In terms of the incidence of cancer in women, endometrial cancer in Poland ranks sixth. Cervical carcinoma is the most frequent disease of the reproductive organ and is the second most common cancer in women. In Poland, cervical carcinoma accounts for about 7.7% of all malignancies in women. The most common deaths occur in the age groups of 45-49 and 65-74 years. Both endometrial cancer and cervical carcinoma have a high mortality, and therefore new methods of diagnosis and new tumor markers that enable earlier diagnosis of cancer are searched. Tumor markers are substances that can be detected in higher than normal amounts in the blood, urine, or body tissues of some patients with certain types of cancer. Tumor markers play an important role in the diagnosis of cancer. In the routine diagnosis of endometrial and cervical cancer, a lot of markers are applied such as CA 125, squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag), tissue polypeptide antigen (TPA), tissue polypeptide specific antigen (TPS) and CYFRA 21-1, and vascular growth factor (VEGF), granulocyte colony stimulating factor (G-SCF) and macrophage colony stimulating factor (M-SCF). However, new chemical compounds useful in early diagnosis, monitoring treatment and detecting recurrence of endometrial cancer and cervical carcinoma are constantly looked for.

Key words: cervical cancer, endometrial cancer, tumor markers..

Adres do korespondencji:

Anna M. Badowska-Kozakiewicz, Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa, e-mail: abadowska@op.pl

Rak endometrium

Wśród raków endometrium wyróżnia się raki hormonalnie zależne i raki, które są mało powiązane ze stymulacją estrogeną (raki hormononiezależne). Stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego raka endometrium określany jest na podstawie klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* – FIGO) [1], w której wyróżnia się cztery stadia zaawansowania klinicznego raka endometrium: stadium I – rak ograniczony do trzonu macicy, stadium II – rak, który nacieka szyjkę macicy, stadium III – rak naciekający tkanki miednicy i stadium IV – rak, który szerzy się poza miednicę. Rak endometrium występuje w większości u kobiet po menopauzie, a szczyt zachorowań przypada na wiek 55–65 lat. Obserwuje się także zwiększającą się liczbę młodych kobiet w okresie reprodukcyjnym zapadających na tę chorobę. Pod względem zapadalności na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce rak endometrium znajduje się na szóstym miejscu. Zachorowalność na raka endometrium jest większa w krajach zamożniejszych, np. w USA (42/100 000 rocznie) i w krajach Europy Zachodniej (34/100 000 rocznie), zaś w Polsce wynosi 10/100 000 rocznie [2]. Do najważniejszych czynników ryzyka należą: otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, niepłodność (cykle bezowulacyjne) i późna menopauza. U kobiet otyłych po menopauzie ma miejsce zwiększona synteza estrogenów w tkance tłuszczowej z prekursorów androgennych pochodzenia nadnerczowego i jajnikowego [3]. W przypadku guzów hormonalnie czynnych jajnika produkujących estrogeny oraz stosowania hormonalnej terapii zastępczej także stwierdza się większe ryzyko raka endometrium. Również u kobiet poddanych wieloletniej terapii tamoksyfenem z powodu raka sutka zwiększa się ryzyko wystąpienia raka endometrium. Rak endometrialny hormonozależny (*adenocarcinoma endometrioides, type I*) bardzo często jest poprzedzony stanem przednowotworowym, lecz nie jest to zjawisko stałe [4]. Ponad 80% raków endometrialnych hormonozależnych ma utkanie endometrioidalne, uformowane ze złośliwych gruczolowych formacji typu endometrialnego i niezłośliwego podścieliska. Pozostałe 20% to różne warianty raka endometrioidalnego, takie jak: rak gruczolowy z różnicowaniem płaskonabłonkowym, rak sekrecyjny, rak z komórkami rzęskowymi, rak śluzowy, rak kosmkowo-gruczolowy, raki mieszane, rak płaskonabłonkowy, rak niezróżnicowany [3]. Raki endometrium hormononiezależne (*adenocarcinoma endometrii, type II*) stanowią grupę raków niezależnych od hormonów steroidowych endogennych oraz egzogennych; w stosunku do raka endometrioidalnego są bardziej agresywne, mniej dojrzałe i nie wykazują w obrazie histologicznym powiązania z rozrostami patologicznymi. Do tej grupy raków zaliczane są: rak surowiczny, rak jasnokomórkowy, rak przejściowy, rak drobnokomórkowy niezróżnicowany [4]. Rak

endometrium może rozwijać się z każdego miejsca błony śluzowej, ale najczęściej występuje w dnie, jest wielogniskowy, a poszczególne ogniska mogą wykazywać różną formę dojrzałości. Dobrze zróżnicowane raki rosną egzofitycznie, zaś mniej dojrzałe raki wykazują tendencję do naciekania ściany mięśniowej macicy i wówczas dochodzi do zajęcia przestrzeni limfatycznej, naczyń limfatycznych, splotu limfatycznego podsurowicówkowego; zmiana może wtedy przejść na otrzewną. W rakach rosnących endofitycznie istnieje niebezpieczeństwo przebicia macicy w czasie diagnostycznego skrobania. Przy niskim usadowieniu raka w błonie śluzowej trzonu proces łatwo przechodzi na szyjkę, a także na przymacicza, pęcherz, czasami również na odbytnicę i esicę. Rak endometrium może być bezobjawowy, ale stosunkowo częstym objawem jest nieprawidłowe krwawienie. Komórki raka endometrium można wykryć w rozmazach cytologicznych z szyjki macicy, jednak o rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne wyskrobin z jamy macicy. Rokowanie zależy od stadium zaawansowania raka, głębokości nacieczenia myometrium i innych struktur, typu histologicznego i stopnia histologicznej złośliwości (G) raka. Do innych czynników rokowniczych zalicza się: inwazję naczyń chłonnych i krwionośnych, stopień proliferacji komórek rakowych, estrogenozależność raka, nadekspresję p53, HER-2, EGFR, a także ploidię kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA).

Rak szyjki macicy

Na świecie rak szyjki macicy jest pod względem zachorowalności drugim, a pod względem umieralności trzecim nowotworem złośliwym [5]. W Polsce rak szyjki macicy stanowi ok. 7,7% wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet. Najczęściej zgony występują w grupach wiekowych 45–49 i 65–74 lat [6]. Czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) typu 16 lub 18 i dotyczy ok. 98% przypadków tego nowotworu. Te typy wirusa są bardzo często przyczyną powstawania stanów przedrakowych (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) 2 i 3, które nieleczone przekształcają się w płaskonabłonkowego lub gruczolowego raka szyjki macicy. Wśród innych czynników ryzyka raka szyjki macicy wymienia się: wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18. rokiem życia), partnerzy wysokiego ryzyka [zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV), poligamiczni], inne zakażenia, które upośledzają system immunologiczny. Badanie histopatologiczne stanowi podstawę do rozpoznania raka szyjki macicy. Najczęściej diagnozowane są raki płaskonabłonkowe, nieco rzadziej raki gruczolowe [6]. Stopień zaawansowania klinicznego raka szyjki macicy, podobnie jak raka endometrium, określany jest wg klasyfikacji FIGO lub TNM (*tumor* – guz pierwotny, *nodus* – węzeł chłonny,

metastases – przerzuty odległe). U kobiet, u których stwierdza się niski stopień zaawansowania raka szyjki macicy, przeżywalność wynosi prawie 100% i maleje wraz z zaawansowaniem nowotworu do ok. 20% w stopniach IIIA i IIIB [7].

Markery w diagnostyce raka endometrium i szyjki macicy

Od wielu lat w medycynie trwają poszukiwania możliwości skutecznego leczenia nowotworów. Wykorzystywana jest przy tym znajomość biologii nowotworów – także na poziomie molekularnym. Poza podstawową metodą, jaką w rozpoznaniu nowotworów jest badanie histopatologiczne, dodatkowych informacji przydatnych w tym zakresie dostarczają wszystkie badania dotyczące biologii nowotworów. Uzyskane dane ułatwiają ocenę stopnia zaawansowania procesu choroby czy monitorowanie skuteczności leczenia. Jedno z takich badań stanowią oznaczenia markerów nowotworowych. Markery nowotworowe definiowane są jako wysokocząsteczkowe substancje obecne we krwi lub moczu bądź związane z powierzchnią komórek nowotworowych [8]. Testy diagnostyczne, oparte na analizie stężenia markerów nowotworowych, powinny charakteryzować się czułością, swoistością, a także odpowiednim stężeniem wykrywanego markera, który ściśle powinien odzwierciedlać zaawansowanie choroby oraz odpowiedź na zastosowaną terapię. Markery nowotworowe są wytwarzane przez komórki guza lub są uwalniane z komórek prawidłowych w odpowiedzi na obecność nowotworu. Zdarza się jednak, że zwiększone stężenie markera może utrzymywać się u pacjentów ze zmianami, które nie mają charakteru złośliwego. Ponadto, stężenie oznaczonych markerów może się utrzymywać w granicach normy mimo obecności nowotworu. Takie sytuacje mają miejsce wówczas, gdy oznaczenie zostaje wykonane we wczesnym stadium rozwoju choroby. Markery nowotworowe odzwierciedlają trzy zjawiska toczące się w komórkach nowotworowych: proliferację, np. tkankowy polipeptydowy swoisty antygen (*tissue polypeptide specific antigen* – TPS); różnicowanie, np. alfafetoproteina (*alphafetoprotein* – AFP), antygen rako-płodowy (*carcinoembryonic antigen* – CEA), antygen nowotworowy (*carcinoma antigen* – CA) 15-3, CA 125, CA 19-9; obumieranie, np. tkankowy antygen polipeptydowy (*tissue polypeptide antigen* – TPA) oraz różnorodne rozpuszczalne fragmenty cytokeratyn (CK), np. CYFRA 21-1 [10]. Mogą być wykorzystane zarówno w badaniach klinicznych, jak i histopatologicznych [9]. Z klinicznego punktu widzenia istotne są badania biochemiczne polegające na stwierdzeniu i pomiarze obecnych we krwi lub moczu substancji produkowanych przez nowotwory. Ich oznaczenie substancji jest bardzo ważne w diagnozowaniu pacjentów jak również w planowaniu terapii. Ważną informacją jest to, czy substancjom syntetyzowanym

przez nowotwór towarzyszą objawy kliniczne, czy też się ich nie obserwuje. Wiadomo, że u ludzi do substancji produkowanych przez komórki nowotworów złośliwych niewywołujących objawów klinicznych ogólnych zalicza się: beta-HCG (*human chorionic gonadotropin* – ludzka gonadotropina kosmówkowa) produkowana przez raka jądra i rozrodczaka, CEA w nowotworach jelita, sutka i macicy, CA 125 w raku jajnika i macicy. W rutynowej diagnostyce raka endometrium i szyjki macicy zastosowanie znalazło wiele markerów, np. CA 125, antygen raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antigen* – SCC-Ag), TPA, CYFRA 21-1, a także naczyniowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), czynnik stymulujący kolonie granulocytarne (*granulocyte-colony stimulating factor* – G-CSF) i czynnik stymulujący kolonie makrofagowe (*macrophage-colony stimulating factor* – M-CSF). Należy podkreślić, że nadal prowadzone są badania nad przydatnością jako markerów nowotworowych cytokin i molekularnych markerów karcynogenezy.

Antygen raka płaskonabłonkowego

Antygen raka płaskonabłonkowego należy do markerów różnicowania, występuje w dwóch strukturalnych wariantach: SCC-Ag1 i SCC-Ag2, które są kodowane na chromosomie 18q21.3 i wykrywane w cytozolu komórek nabłonka płaskiego [11]. Antygen raka płaskonabłonkowego jest glikoproteiną zaliczaną do rodziny inhibitorów proteaz serynowych i cysteinowych. Obecność SCC-Ag w śladowych ilościach wykazano w prawidłowym nabłonku macicy, a nasiloną ekspresję w schorzeniach dysplastycznych i płaskonabłonkowym raku szyjki macicy. Nasiloną ekspresję tego antygeny wykazano w nowotworach płaskonabłonkowych o innej lokalizacji narządowej, np. w niedrobnokomórkowym raku płuc, nowotworach głowy i szyi, raku przełyku. Stężenie SCC-Ag oraz odsetek nieprawidłowych wartości w przypadku raka szyjki macicy zwiększają się wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu. Wiele badań wskazuje na istnienie zależności pomiędzy zwiększonym stężeniem tego markera a stadium zaawansowania raka szyjki macicy, głębokością inwazji, średnicą guza, stopniem histologicznej złośliwości oraz stanem węzłów chłonnych. Marker ten jest również ważny w monitorowaniu chorych po leczeniu operacyjnym w celu wczesnego wykrycia nawrotu choroby i w ocenie ich rokowania [12]. Wykazano, że SCC-Ag ma znaczenie rokownicze w ocenie czasu przeżycia pacjentek w niskich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy [13]. Niestety, dane na temat użyteczności wyników oznaczeń stężenia SCC-Ag u chorych na raka szyjki macicy nie są jednoznaczne, istnieją duże rozbieżności. U chorych na raka szyjki macicy czułość diagnostyczna wyników oznaczeń SCC-Ag kształtuje się w granicach 30–90% w zależności od stadium zaawansowania choroby, ale ich swo-

istość diagnostyczna jest relatywnie niska [12]. Słaba czułość i swoistość diagnostyczna SCC-Ag, jak również słaba ekspresja w nowotworach o niskim stopniu różnicowania skłaniają do dalszych poszukiwań nowszych i skuteczniejszych markerów nowotworowych, których wyniki oznaczeń mogłyby poprawić efektywność diagnostyki chorych na raka szyjki macicy.

CYFRA 21-1

Antygen raka płaskonabłonkowego uważany jest za podstawowy marker w diagnostyce raka szyjki macicy, ale istnieją zastrzeżenia dotyczące jego relatywnie niskich czułości, a także kontrowersje w ocenie niektórych zależności stężenia markera i objawów klinicznych, co sprawia, że podejmowane są próby włączenia do diagnostyki tego raka innych markerów nowotworowych. Markerem, który budzi zainteresowanie, jest CYFRA 21-1 będąca pochodną CK 19. CYFRA 21-1 należy do markerów obumierania komórek nowotworowych i jest stosowana w diagnostyce nowotworów o różnym umiejscowieniu narządowym [14]. Badania naukowe potwierdzają przydatność tego markera w diagnostyce raka szyjki macicy, a przemawia za tym obserwowana obecność nasilonej ekspresji CK 19. Badania przeprowadzone na raku przetyku wskazują na to, że wyniki oznaczeń tego markera odznaczają się wysoką czułością diagnostyczną. Przydatność oznaczeń tego markera badana jest także w odniesieniu do raka piersi, głowy i szyi oraz raka pęcherza [15]. Czułość diagnostyczna wyników oznaczeń stężenia CYFRA 21-1 u pacjentek chorych na raka szyjki macicy kształtuje się w granicach 30–60% [16]. Niektórzy badacze sądzą, że wyjściowe stężenie tego markera ma istotną wartość diagnostyczną, inni zaś kwestionują taki wniosek, twierdząc, że CYFRA 21-1 nie jest przydatna w diagnostyce raka szyjki macicy [16, 17]. Przeprowadzono również badania dotyczące przydatności CYFRA 21-1 w monitorowaniu chorych po leczeniu operacyjnym, a także w kontroli radio- i chemioterapii u chorych na raka szyjki macicy. Badania te wykazały, że CYFRA 21-1 jest tak samo użyteczna jak SCC-Ag i oba markery są ważne w diagnostyce raka szyjki macicy [16, 17]. Potwierdzono również przydatność tego markera w ocenie rokowania chorych na raka szyjki macicy [18]. Badania Suzuki i wsp. wskazują na obecność korelacji pomiędzy stężeniem CYFRA 21-1 a stopniem zaawansowania nowotworu u większości pacjentek i wykazują, że stężenie CYFRA 21-1 po radioterapii zmniejszyło się, co może świadczyć o przydatności tego markera w monitorowaniu leczenia [19].

Antygen nowotworowy 125

Antygen nowotworowy 125 należy do grupy markerów różnicowania, wytwarzany jest przez komórki nabłonka jam ciała płodu oraz komórki nabłonka otrzewnej,

opłucnej, osierdzia, endometrium, jajowodów i śluzówki szyjki macicy. W komórkach prawidłowego jajnika nie stwierdzono ekspresji CA 125, natomiast w komórkach raka jajnika niewytwarzających śluzu – tak. Z licznych badań wynika, że po menopauzie stężenie tego markera zmniejsza się, a podwyższoną wartość stwierdza się w okresie menstruacji, w stanach zapalnych wątroby, trzustki i przydatków, a także w marskości wątroby i w chorobach autoimmunizacyjnych [20]. Czułość diagnostyczna tego markera jest wysoka w przypadku raka jajnika surowiczego, endometrialnego i jasnokomórkowego. Zwiększone stężenie tego markera stwierdzono w przypadku gruczolakoraka płuca, piersi, endometrium i trzustki [20, 21], jelita grubego i macicy [22]. Liczne badania wykazują, że stężenie CA 125 zwiększa się w raku gruczołowym szyjki macicy i koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu oraz odsetkiem pięcioletniego przeżycia, a także możliwością wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. W badaniach Bendera i wsp. (1991) przebadano pacjentki, u których zdiagnozowano raka gruczołowego (93%) i raka płaskonabłonkowego (7%) szyjki macicy. U 33% pacjentek stwierdzono zwiększone stężenie CA 125, co było istotnie związane ze stopniem zaawansowania (FIGO > IIA) i stopniem histologicznej złośliwości guza, wielkością guza i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych [23]. Odnotowano również istotne statystycznie różnice w przeżywalności w zależności od stężenia CA 125 przed terapią – średni czas przeżycia wydłużył się znacząco. Można wnioskować, że CA 125 jest przydatnym markerem prognostycznym i rokowniczym w diagnostyce raka szyjki macicy [23]. Z badań Ngana i wsp. (1998) wynika, że podwyższone stężenie CA 125 jest niezależnym prognostycznie markerem wznowy nowotworu [24]. Marker ten ma także zastosowanie w diagnostyce raka trzonu macicy. Wykazano, że stężenie CA 125 przekraczające 65 U/ml było najbardziej znaczącym wskaźnikiem przerzutów nowotworu poza macicę, co pozwala wnioskować o przydatności tego markera w diagnostyce raka trzonu macicy. Antygen nowotworowy 125 może być także przydatnym markerem w diagnostyce wznowy raka endometrium [25].

Tkankowy specyficzny antygen polipeptydowy

Tkankowy specyficzny antygen polipeptydowy to pojedynczy koniugowany polipeptydowy łańcuch, który powstaje w fazie S i G2 cyklu komórkowego i uwalniany jest zaraz po mitozie [26]. Zwiększenie aktywności proliferacyjnej komórki nowotworowej wiąże się z wcześniejszym nawrotem choroby, a w związku z tym – krótszym czasem przeżycia chorych. Proces proliferacji może być intensywny już w małych masach tkankowych nowotworu. Po osiągnięciu przez nowotwór dużych rozmiarów intensywność proliferacji maleje, co potwierdza, że TPS nie zależy od masy komórek nowo-

tworowych. Większe stężenie TPS obserwowano w guzach słabo zróżnicowanych (G3) i o wyższym stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO. Niektóre badania wskazują, że jednoczesne oznaczenie TPS i SCC-Ag pozwala na lepszą ocenę biologicznej agresywności nowotworu i wskazuje na stopień zaawansowania raka szyjki macicy [27].

Cytokiny i ich receptory

Wśród markerów charakteryzujących biologię nowotworów wyróżnia się także cytokiny, czynniki wzrostu oraz cząsteczki adhezyjne zaangażowane w proces angiogenezy. Największe zainteresowanie zespołów badawczych budzą: VEGF, czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF) oraz poziom ekspresji cząsteczek adhezyjnych, a szczególnie kadheryny VE (CD144) oraz PECAM-1 (CD31) [28]. Wiele badań wskazuje na ścisły związek ekspresji tych czynników lub ich receptorów w tkance guza ze złym rokowaniem. Cytokiny w odpowiedzi na bodziec są szybko syntetyzowane i uwalniane w bardzo małych ilościach, a ich działanie może mieć charakter auto-, para- lub endokryny. Ocena wydzielania i syntezy cytokin, a także ich receptorów przez komórki nowotworowe stała się możliwa dopiero w wyniku rozwoju metod molekularnej identyfikacji transkryptów genów i wykazania obecności matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) dla niektórych cytokin w komórkach nowotworowych [29]. Wykazano, że w przebiegu różnych nowotworów często dochodzi do nadmiernej i niekontrolowanej ekspresji genów cytokin i ich receptorów w komórkach nowotworu, a także do zwiększenia syntezy tych czynników w komórkach narządów objętych procesem nowotworowym oraz do ich wytwarzania bezpośrednio przez komórki nowotworowe. W związku z tym nieustannie wśród cytokin poszukuje się markerów przydatnych w diagnostyce różnych nowotworów, w tym także raka endometrium i szyjki macicy. W diagnostyce raka endometrium stosuje się najczęściej VEGF, czynnik martwicy nowotworów alfa (*tumor necrosis factor alpha* – TNF- α), a także cytokiny hematopoetyczne, np. czynnik wzrostowy komórek krwiotwórczych (*stem cell factor* – SCF) i M-CSF [30]. Hashimoto i wsp. (2001) w swoich badaniach wykazali, że istnieje korelacja pomiędzy ekspresją mRNA dla VEGF-C w guzach a przerzutami do węzłów chłonnych w raku szyjki macicy [31]. Ueda i wsp. (2002) stwierdzili, że ekspresja VEGF-C była znaczącym i niezależnym wskaźnikiem złego rokowania u pacjentek chorych na raka szyjki macicy [32]. W przypadku chorych przed podjęciem leczenia raka szyjki macicy zwiększone stężenie VEGF w surowicy było związane z gorszą odpowiedzią na terapię i w krótszym czasie dochodziło do progresji choroby. Czynnik martwicy nowotworu alfa jest poddawany intensywnym badaniom klinicznym

i przypuszcza się, że w niedługim czasie znajdzie on zastosowanie w terapii chorób nowotworowych, infekcyjnych oraz w stanach niewydolności hematopoezy. Czynnik martwicy nowotworu alfa jest plejotropową cytokiną prozapalną i jednocześnie jednym z 22 białek należących do nadrodziny TNF, regulującym różnicowanie i wzrost komórek [33]. Cytokina ta odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Głównym miejscem jej produkcji są monocyty, makrofagi, limfocyty T i komórki tuczne. Wyróżnia się dwa typy receptorów dla TNF- α . Są to TNFR1 i TNFR2, uważa się, że w większych stężeniach mogą działać jako inhibitory TNF- α , natomiast w małych stabilizują i przedłużają jego działanie. Istnieją doniesienia, że zwiększone stężenie tych receptorów ma miejsce w niektórych chorobach nowotworowych, np. w raku szyjki macicy [27]. Wiadomo, że TNF- α jest wytwarzany przez komórki nowotworowe, ale na podstawie licznych badań dowiedziono, że może również stymulować wzrost nowotworów. Zwiększone stężenie TNF- α w surowicy stwierdzono w raku jajnika [34], raku piersi, raku gruczołowym endometrium [35]. Jednym z białek, których ekspresję wykazano na powierzchni komórki nowotworowej i/lub komórki limfoidalnej zaangażowanej w odpowiedź przeciwnowotworową, a których zwiększone stężenia wykrywa się w płynach ustrojowych pacjentów z procesem rozrostowym, jest rozpuszczalna forma podjednostki α receptora dla interleukiny 2 (IL-2) – sIL-2R α . Forma sIL-2R α to uwolniona do płynów ustrojowych jedna z trzech podjednostek tworzących błonowy receptor dla IL-2. Występuje on na powierzchni większości komórek odpornościowych po ich aktywacji i odgrywa zasadniczą rolę w regulacji procesów zależnych od tej cytokiny [36]. Dowiedziono, że podjednostka α jest niezbędna do powstania receptora o wysokim powinowactwie dla IL-2, a tylko taki umożliwia optymalną odpowiedź komórek immunokompetentnych na bardzo małe jej stężenia. Po uwolnieniu z powierzchni komórki sIL-2R α zachowuje pełną zdolność wiązania IL-2. Zwiększone stężenia sIL-2R α wykazano w wielu schorzeniach nowotworowych. Zwiększone stężenie tego receptora wykazano u 50% pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy, 83,3% z rakiem gruczołowym szyjki macicy i 51% z rakiem endometrium. Ferdeghini i wsp. (1993) wykazali związek pomiędzy stężeniem sIL-2R α ze stopniem zaawansowania zarówno w przypadku raka szyjki macicy, jak i raka trzonu macicy [37]. Cytokiny hematopoetyczne spełniają wymagania stawiane markerom nowotworowym. Są regulatorami układu krwiotwórczego, stymulują proliferację i różnicowanie, jak również mogą być wydzielane przez nowotwór i mogą stymulować wzrost komórek nowotworowych. Z badań wynika, że w komórkach guzów litych dochodzi do syntezy cytokin hematopoetycznych i/lub ekspresji ich receptorów. Zwiększenie stężenia w surowicy czynnika wzrostu komórek pnia zaobserwowano w raku jelita grubego,

raku jajnika i szyjki macicy [38]. Zdolność wytwarzania M-CSF stwierdzono w raku piersi, jajnika, gruczołu krokowego oraz nowotworach wywodzących się z endometrium [38]. Zwiększone stężenie M-CSF obserwowano też w raku szyjki macicy oraz raku trzonu macicy. Wykazano istotną zależność między stężeniem M-CSF a stopniem zaawansowania klinicznego choroby [30].

Piśmiennictwo

1. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 157-8.
2. Duk JM, De Bruijn HW, Groenier KH, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance of pretreatment serum CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990; 65: 1830-7.
3. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 418-23.
4. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs. Tavassoli FA, Dewilee P (eds). IARC Press, Lyon 2003.
5. Clement PB. Pathology of the uterine corpus. *Hum Pathol* 1991; 22: 776-91.
6. Kozakiewicz B. Nowotwory złośliwe narządu rodowego. *Nowa Med* 2003; 122: 111-27.
7. Zatoński WA, Didkowska I. Epidemiologia nowotworów złośliwych. W: *Onkologia kliniczna t. I*. Krzakowski M (red.). Med Borgis, Warszawa 2001; 22-50.
8. Nordenson NJ. Tumor markers. W: *Gale Encyclopedia of Medicine*. The Gale Group, Farmington Hills 1999.
9. Szymendera JJ, Gózdź SS. Rola krążących markerów nowotworowych w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na nowotwory. *Nowotwory* 1995; 45: 369-83.
10. Kulpa J. Diagnostyka biochemiczna chorób nowotworowych. W: *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*. Dembińska-Kieć A, Nastalski JW (red.). Urban & Partner, Wrocław 2002; 853-83.
11. 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 cell. *Int J Cancer* 2000; 89: 368-77.
12. Beynon DW, Lopes A, Robertson G, et al. Squamous cell carcinoma antigen: pretreatment levels as an indicator of advanced or metastatic disease. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4: 206-10.
13. Strauss HG, Laban C, Lautenschläger C, et al. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1987-91.
14. Szymendera JJ. Clinical usefulness of three monoclonal antibody-defined tumor markers: CA 19-9, CA 50, and CA 125. *Tumor Biol* 1986; 7: 333-42.
15. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Kenter GG, et al. Prognostic significance of serum fragments of cytokeratin 19 measured by Cyfra 21-1 in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 371-5.
16. Callet N, Cohen-Solal Le Nir CC, et al. Cancer of the uterine cervix: sensitivity and specificity of serum Cyfra 21.1 determinations. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 50-6.
17. Molina R, Filella X, Augé JM, et al. CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res* 2005; 25: 1765-71.
18. Leminen A, Alftan H, Stenman UH, Lehtovirta P. Chemotherapy as initial treatment for cervical carcinoma: clinical and tumor marker response. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 293-7.
19. Suzuki Y, Nakano T, Ohno T, et al. Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 332-6.
20. Płuźańska A, Dyczka J. Biochemiczne znaczniki nowotworowe i ich rola w monitorowaniu terapii nowotworów. W: *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Orzechowska-Juzwenko K (red.). Volumed, Wrocław, 2000; 95-109.
21. Soborczyk A. Najczęstsze nieprawidłowości laboratoryjne mogące świadczyć o rozwoju nowotworu. W: *Onkologia w praktyce*. Deptała A (red.). PZWL, Warszawa 2006; 72-6.
22. Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, et al. Preoperative serum SCC, CA 125 and CA 19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 451-7.
23. Bender G, Kavanagh JJ, Talpaz M, et al. Expression of the macrophage colony-stimulating factor and its receptor in gynecologic malignancies. *Cancer* 1991; 67: 990-6.
24. Ngan HYS, Cheung ANY, Lauder IJ, et al. Tumor markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol* 1998; 19: 439-44.
25. Lo SS, Khoo US, Cheng DK, et al. Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 397-400.
26. Bjorklund B, Bjorklund V. Biochemische und morphologische Grundlagen von TPA: Fortschritte in Richtung auf einen allgemeinen Marker für aktive Tumoren durch monoklonale Kertierung. W: *Tumormarkersystem CEA-TPA*. Tumor Diagnostik. Luthgens M, Schlegel G (red.). Leonberg, 1987; 14-29.
27. Zakrzewska I. Wartość oznaczania antygenów TPS, SCC i CEA w diagnostyce, ocenie typu histologicznego i stopnia zaawansowania procesu klinicznego u chorych na raka szyjki macicy. *Pol Merkur Lek* 2001; 10: 21-23.
28. Voura EB, Sandig M, Siu CH. Cell-cell interactions during transendothelial migration of tumor cells. *Microsc Res Tech* 1998; 43: 265-75.
29. Mancino AT, Klimberg VS, Yamamoto M, et al. Breast cancer increases osteoclastogenesis by secreting M-CSF and upregulating RANKL in stromal cells. *J Surg Res* 2001; 100: 18-24.
30. Będowska GE, Ławicki S, Szmitkowski M. Markery nowotworowe w diagnostyce i monitorowaniu raka endometrium i szyjki macicy. *Pos Hig* 2007; 61: 122-8.
31. Hashimoto I, Kodama J, Seki N, et al. Vascular endothelial growth factor - C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 93-7.
32. Ueda M, Terai Y, Yamashita Y, et al. Correlation between vascular endothelial growth factor - C expression and invasive phenotype in cervical carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 98: 335-3.
33. Korobowicz A. Biologia czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF α). *Pol Merk Lek* 2006; 21: 358-61.
34. Moradi MM, Carson LF, Weinberg B, et al. Specific detection and quantitation of SCC antigen 1 and SCC antigen 2 mRNAs by fluorescence-based asymmetric semi-nested reverse transcription PCR. *Tumor Biol* 2000; 21: 224-34.
35. Pusztai L, Clover LM, Cooper K, et al. Expression of tumour necrosis factor alpha and its receptors in carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1994; 70: 289-92.
36. Dmoszyńska A, Roliński J. Receptor dla interleukiny 2 (IL-2): struktura i czynności. *Acta Haematol Pol* 1995; 26: 257-62.
37. Ferdeghini M, Gadducci A, Prontera C, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) assay in cervical and endometrial cancer. Preliminary data. *Anticancer Res* 1993; 13: 709-13.
38. Savarese DMF, Yaliński H, Quesenberry P, et al. Expression and function of colony-stimulating factors and their receptors in human prostate carcinoma cell lines. *Prostate* 1998; 34: 80-91.