

# Rak trzonu macicy – markery diagnostyczne i monitorowanie przebiegu choroby

*Cancer of the corpus of the uterus – diagnostic markers and monitoring of the disease*

Konrad Futyma<sup>1,2</sup>, Tomasz Kubiawski<sup>1</sup>, Lechosław Tomasz Putowski<sup>2</sup>, Jacek Wojciorowski<sup>1</sup>

Rak trzonu macicy jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce. Według danych Krajowego rejestru nowotworów w Polsce w 1998 r. na nowotwory narządów płciowych zachorowało ponad 10 tys. kobiet, a u ponad 3 tys. z nich stwierdzono raka trzonu macicy. Zachorowalność dotyczy głównie kobiet w wieku pomenopauzalnym. Czynniki, które powodują wzrost ryzyka zachorowania jest cukrzyca, nadciśnienie, otyłość, niepłodność, małodziejność, późny wiek wystąpienia menopauzy oraz czynniki genetyczne. Podstawą leczenia jest radykalny zabieg chirurgiczny, który może być uzupełniony radioterapią, hormonoterapią oraz chemioterapią, stosowanymi w różnych kombinacjach w zależności od typu histologicznego i stopnia zaawansowania choroby. Celem tej pracy jest przedstawienie metod biologii molekularnej, przydatnych w diagnostyce oraz monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego choroby. Seryjne oznaczenie poziomu surowiczych markerów nowotworowych takich jak CA 125, CA 19.9, CA 15.3, CA 72.4 może okazać się cenne w określaniu stopnia zaawansowania klinicznego, typu histologicznego, obecności przerzutów w węzłach chłonnych czy rokowania co do przebiegu choroby. Ponadto immunohistochemiczne wykrywanie markerów, takich jak CA 125, CD 10, HER-2/neu, FAS w wątpliwych przypadkach, bezpośrednio w tkance nowotworowej pozwoli na pewniejsze i precyzyjniejsze ustalenie typu nowotworu. Badania laboratoryjne, oparte na biologii molekularnej, mogą okazać się cennym uzupełnieniem badań podstawowych, a ich ciągle modyfikowanie i udoskonalanie doprowadzić może do precyzyjniejszego ustalania rozległości zabiegów operacyjnych, wcześniejszego wykrywania wznów miejscowych i odległych oraz wdrażania odpowiedniego leczenia, dobranego dla danego typu nowotworu. Nieustannie trwają poszukiwania nowych, wysoce specyficznych markerów dla raka trzonu macicy. Miejmy jednak nadzieję, że w niedalekiej przyszłości znaleziony zostanie czynnik spełniający kryteria markera idealnego dla tego rodzaju nowotworu.

**Słowa kluczowe:** rak trzonu macicy, markery

(Przegląd Menopauzalny 2005; 1: 23–27)

<sup>1</sup>Zakład Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Lublinie;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jacek Wojciorowski

<sup>2</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii Akademii Medycznej w Lublinie;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger



Zgodnie z definicją, markerem nowotworowym nazywana jest substancja produkowana i wydzielana przez komórki nowotworowe, która może być wykryta we krwi, płynach ustrojowych oraz na powierzchni komórek [1]. Na podstawie przeprowadzonych badań zaproponowano kilka cech charakteryzujących tzw. *idealny marker*. Do najważniejszych z nich należą wysoka specyficzność i czułość oraz obecność w tkankach lub płynach ustrojowych w stężeniach proporcjonalnych do stadium rozwoju choroby. Mimo sprecyzowania kryteriów, liczba cząstek markerowych wykorzystywanych w rutynowej diagnostyce chorób nowotworowych wciąż pozostaje ograniczona. W chwili obecnej prowadzone są liczne badania, poszukujące nowych, wysoce specyficznych markerów oraz analizujące możliwość wykorzystania znanych już markerów nowotworowych, także w diagnostyce raka endometrium.

## Markery surowicowe

### CA 125

Jednym z najlepiej poznanych markerów toczącego się procesu nowotworowego jest antygen glikoproteinowy CA 125, uznawany za kluczowy dla rozpoznawania i monitorowania raka jajnika, a który opisali po raz pierwszy Bast i wsp. [2] w 1981 r. Badania prowadzone w latach późniejszych wykazały ponadto przydatność tej glikoproteiny w diagnozowaniu raka endometrium [3]. Duk i wsp. [4] wykazali, że podwyższenie stężenia antygeny CA 125 w surowicy towarzyszy pierwotnym i nawrotowym rakom endometrium. Obserwacje te potwierdzone zostały w badaniach Rose i wsp. [5] oraz Patsnera i wsp. [6, 7]. Jak wykazali Zurawski i wsp. [8] w warunkach fizjologicznych poziom antygeny CA 125 jest wyższy u kobiet w wieku przedmenopauzalnym niż u kobiet po menopauzie. Ostatnio coraz większą wagę przywiązuje się do badania poziomu CA 125 w surowicy pacjentek z rozrostem oraz rakiem endometrium [1, 9]. Stwierdzono, że jego poziom w surowicy koreluje ze stopniem klinicznym zaawansowania choroby, głębokością naciekania miometrium, różnicowaniem histologicznym oraz zajęciem węzłów chłonnych [1, 9]. Według Hsieh i wsp. [10] poziom w surowicy powyżej 40 U/ml może być brany pod uwagę jako wskazanie do usunięcia układowych węzłów chłonnych podczas operacji zasadniczej. Wykazali oni ponadto, że wzrost stężenia antygeny CA 125 w surowicy charakteryzuje się dużą czułością i specyficznością wynoszącymi odpowiednio 77,8 i 81,0% do wykrywania przerzutów w węzłach chłonnych. Poziom antygeny w surowicy powyżej 20 U/ml skojarzony z utkaniem histologicznym G3 guza (ang. *grading*) daje 88% czułość i 89% specyficzność w wykrywaniu przerzutów do układowych węzłów chłonnych [11]. Jak wykazały obserwacje kliniczne, analiza stężenia

glikoproteiny CA 125 może być wykorzystana do prognozowania przebiegu klinicznego oraz nawrotu choroby nowotworowej. Zgodnie z obserwacjami Cherchi i wsp. [12] podwyższony poziom antygeny CA 125 (>35 U/ml) u chorych operowanych z powodu raka endometrium skorelowany był w 50% przypadków z nawrotem choroby nowotworowej. Podobne wartości tego markera stwierdzano u 5,1% chorych bez klinicznych cech nawrotu choroby. Do podobnych wniosków doprowadziły badania Kurihara i wsp. [13]. W swojej pracy analizowali oni poziom antygeny CA 125 w surowicy pobranej od 619 pacjentek operowanych z powodu raka endometrium, które w ciągu ostatnich 2 lat przed pobraniem surowicy nie wykazywały cech nawrotu choroby nowotworowej. Poziom CA 125 w 96,2% tych przypadków był niższy niż 20 U/ml.

### CA 19.9

Kolejnym, intensywnie badanym markerem procesu nowotworowego jest antygen CA 19.9, opisany po raz pierwszy w roku 1979 przez Koprowskiego i wsp. [14] w komórkach raka jelita grubego. Obecnie jest wykorzystywany głównie w diagnostyce nowotworów wywodzących się z komórek przewodu pokarmowego. Jego przydatność jako samodzielnego markera surowicowego w monitorowaniu przebiegu klinicznego raka trzonu macicy jest ograniczona [12]. Korelowanie jego wartości z poziomem innych markerów, np. CA 125 cechuje się wysoką czułością (83,3%) w wykrywaniu nawrotów nowotworu po leczeniu operacyjnym. Odsetek wyników fałszywie dodatnich dla tej techniki wynosi jedynie 12,8% [12].

### CA 15.3

Równie interesującym z punktu widzenia postępowania klinicznego u chorych z rakiem endometrium wydaje się być seryjne oznaczanie poziomu antygeny CA 15.3, pierwotnie zastosowanego jako marker procesu nowotworowego toczącego się w gruczole piersiowym. Stężenie markera wykazuje wysoką korelację ze stopniem zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji FIGO. Scambia i wsp. [15] podają, że wartości powyżej 30 U/ml obserwowali w 18% przypadków raka w I° i II° w porównaniu do 47% w III° zaawansowania wg FIGO. Ponadto wzrost poziomu tego markera powyżej 30 U/ml, a w szczególności 50 U/ml wiązał się z krótszym czasem przeżycia pacjentek po zabiegu operacyjnym [15]. Wzrost stężenia CA 15.3 wiąże się ponadto z rozprzestrzenianiem się nowotworu poza macicę. Podwyższony poziom tego markera stwierdzono w 28,1% przypadków raka ograniczonego jedynie do macicy, podczas gdy szerzenie się choroby poza macicę powodowało wzrost stężenia CA 15.3 w 56,2% przypadków [12].



## CA 72.4

Ciekawym z punktu widzenia diagnostyki raka endometrium jest antygen CA 72.4, pierwotnie wykorzystywany w diagnozowaniu i monitorowaniu nowotworów przewodu pokarmowego, głównie przełyku i żołądka. Hareyama i wsp. [16] stwierdzili podwyższony poziom tego antygeny w surowicy u 31,9% badanych pacjentek z rakiem trzonu macicy i wykazali, że koreluje on z obecnością przerzutów w przydatkach. Niezwykle istotną obserwacją było ponadto stwierdzenie u 10% pacjentek podwyższonego poziomu antygeny CA 72.4, bez wzrostu stężenia takich markerów, jak CA 125 czy CA 19.9. Wprowadzenie tego markera do rutynowej diagnostyki poprzedzone musi być jednak dalszymi intensywnymi badaniami.

Lo i wsp. [17] donoszą, że średni czas od pojawienia się podwyższonego poziomu w surowicy nawet jednego z antygenów (CA 125, 19.9 i 15.3) do klinicznego ujawnienia się choroby wyniósł 6 mies.

## MMP-2

Metaloproteinaza 2 (żelatynaza 2) – enzym proteolityczny, wykazujący największą aktywność w stosunku do kolagenu typu IV, podstawowego składnika macierzy zewnątrzkomórkowej. Wzrost aktywności tego enzymu powoduje szybszą degradację elementów macierzy zewnątrzkomórkowej, przez co umożliwia naciekanie otoczenia przez komórki nowotworowe oraz pobudza ich zdolność do tworzenia przerzutów odległych. MMP-2 badana była pod względem przydatności w monitorowaniu przebiegu klinicznego wielu nowotworów nabłonkowych i gruczołowych, w tym raka trzonu macicy [18, 19]. Badania Adamiak i wsp. [18] oraz Aglund i wsp. [19] dowiodły, że istnieje dodatnia zależność pomiędzy stężeniem żelatynazy 2 a stopniem zaawansowania klinicznego choroby oraz czasem przeżycia. Dlatego też wydaje się, że oznaczanie stężenia MMP-2 w surowicy może zwiększyć czułość i specyficzność wykrywania nawrotu choroby.

## Markery immunohistochemiczne

Immunohistochemiczne badanie ekspresji różnych markerów może być użyteczne w różnicowaniu histologicznym nisko zróżnicowanych nowotworów trzonu macicy, a tym samym w doborze odpowiedniego leczenia wspomagającego oraz prognozowaniu dalszego przebiegu choroby.

## CA 125

Badanie ekspresji glikoproteiny CA 125, w warunkach fizjologicznych, technikami immunohistoche-

micznymi wykazało, że białko to jest produktem komórek gruczołowych endometrium, zaś jej ekspresja zależy od fazy cyklu menstruacyjnego [9]. Najintensywniejsza ekspresja CA 125 występuje w rozroście atypowym endometrium III°, który uważany jest za przedinwazyjną postać raka endometrium. Dlatego też CA 125 może być wykorzystany jako marker transformacji nowotworowej [9].

## CD 10

Kolejnym intensywnie badanym antygenem jest antygen CD 10 (CALLA – ang. *common acute lymphoblastic leukemia antigen*). Jest on błonową peptydazą hamującą odpowiedź komórkową na hormony białkowe przez ich rozkład, badaną rutynowo w diagnostyce białaczek. Jego ekspresja stwierdzana jest ponadto w komórkach kłębuszkowych nerki, a także w komórkach wyścielających pęcherzyki płucne. Liczne badania [20–22] prowadzone w ostatnich latach dowiodły przydatności antygeny CD10 w immunohistochemicznym typowaniu nisko zróżnicowanych nowotworów złośliwych trzonu macicy, głównie mięsaków zrębu (ang. *endometrial stromal sarcoma* – ESS, *uterine leiomyosarcoma* – ULS), a także mięśniaków komórkowych (ang. *uterine cellular leiomyoma* – UCL). Dzięki temu rozpoznanie konkretnego typu nowotworu oraz dobranie odpowiedniego leczenia uzupełniającego staje się łatwiejsze, a diagnoza pewniejsza.

## HER-2/neu (c-erbB-2)

Ciekawym także wydaje się być oznaczanie immunohistochemiczne ekspresji przezbłonowej onkoproteiny HER-2/neu, będącej receptorem dla komórkowych czynników wzrostu, zaangażowanej w regulację wzrostu komórek oraz ich transformacji nowotworowej. Jej nadekspresję obserwuje się w m.in. w nowotworach gruczołu piersiowego, jajnika oraz pęcherza moczowego. W przypadku raka endometrium poziom ekspresji HER-2/neu nie koreluje ze stadium klinicznym, typem histologicznym czy głębokością naciekania, lecz z ogólnym czasem przeżycia. Dlatego też wydaje się być użytecznym markerem do prognozowania przebiegu klinicznego choroby [23].

## FAS

Z innych markerów immunohistochemicznych, jednak o ograniczonej przydatności, wymienić można syntetazę kwasów tłuszczowych (FAS – ang. *fatty acid synthase*). Jej nadekspresja obserwowana jest w tkankach posiadających duże tempo wzrostu, np. rozrostach i nowotworach. Jak wykazali Sebiastiani i wsp. [24] immunohistochemiczne oznaczanie po-



ziomu ekspresji enzymu w materiale tkankowym pobranym od pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem endometrium wykazuje ujemną korelację z długością przeżycia chorych, lecz nie towarzyszy temu zmieniona ekspresja żadnego innego markera, co znacząco ogranicza jego zastosowanie kliniczne. FAS bierze udział w komórkowych procesach energetycznych, polegających na anabolicznej przemianie węglowodanów w kwasy tłuszczowe. W związku z ciągłym poszukiwaniem nowych leków hamujących wzrost i proliferację komórek nowotworowych, podejmuje się próby wybiórczego blokowania farmakologicznego tego enzymu w celu wyhamowania metabolizmu komórkowego [24, 25].

## Podsumowanie

Mimo coraz lepszego poznania mechanizmów leżących u podłoża powstawania raka endometrium, do chwili obecnej nie wyodrębniono specyficznych dla tego nowotworu markerów, które umożliwiłyby wczesne diagnozowanie, konieczne do osiągnięcia wyleczenia lub znaczącego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Złożone analizy oceniające zależności między ekspresją różnych, niekoniecznie swoistych, markerów a stopniem zaawansowania czy czasem przeżycia chorych przyczynić się mogą do opracowania nowych schematów leczenia oraz skuteczniejszego monitorowania przebiegu klinicznego tej choroby nowotworowej.

### Summary

*Endometrial cancer is one of the most common gynecological malignancy in Poland. According to National Cancer Registry data, more than 10000 women had gynecological cancer and more than 3000 had uterine corpus cancer in 1998. Main cause of cancer development is age and hormonal condition. Diabetes, hypertension, obesity, sterility, low birth number, late menopause and genetic factors increase risk of cancer development. Radical surgery is main therapy and had to be complemented by combination of radiotherapy, hormotherapy or chemotherapy depending on histological type and clinical stage of the disease. Aim of this paper is to present molecular biology methods of diagnosis and monitoring of the disease. Pre and post operative levels of tumor-associated antigens like CA 125, CA 19.9, CA 15.3, CA 72.4 correlate with stage, histologic grade, lymph node status and clinical outcome, and can be very useful for post treatment surveillance. On the other hand CA 125, CD 10, HER-2/neu, FAS are known as immunohistochemical markers, and could be helpful in differential diagnosis of undifferentiated uterine sarcomas. To improve diagnostic and therapeutic process this biochemical tools and methods should be used more widely. Ideal marker for uterine corpus carcinoma has not been found, but hopefully the substance fulfilling those criteria is going to be discovered in close future.*

**Key words:** endometrial cancer; markers

### Piśmiennictwo

- Gadducci A, Cosio S, Carpi A, et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 24-38.
- Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
- Niloff J, Klug T, Schaetl E, et al. Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervi. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1057-8.
- Duk J, Aalders J, Fleuren G, et al. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 188: 1097-102.
- Rose P, Sommers R, Reale F, et al. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 2-6.
- Patsner B, Tenhoppen D, Mann W. Use of serum CA 125 levels to monitor therapy of patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10: 322-5.
- Patsner B, Mann W, Cohen H, et al. Predictive value of preoperative serum CA 125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 158: 399-402.
- Zurawski VR Jr, Sjovall K, Schoenfeld DA, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 299-305.
- Mylonas I, Makovitzky J, Richter DU, et al. Immunohistochemical expression of the tumour marker CA-125 in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *Anticancer Res* 2003; 23: 1075-80.
- Hsieh CH, Chang Chien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86: 28-33.
- Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: Is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1328-34.
- Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA 125 and the association CA 125/CA19.9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 315-7.
- Kurihara T, Mizunuma H, Obara M, et al. Determination of a normal level of serum CA 125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 192-6.
- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-71.
- Scambia G, Gadducci A, Panici PB, et al. Combined use of CA 125 and CA 15.3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 292-7.



16. Hareyama H, Sakuragi N, Makinoda S, Fujimoto S. *Serum and tissue measurements of CA 72.4 in patients with endometrial carcinoma.* J Clin Pathol 1996; 49: 967-70.
17. 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.
18. Adamiak A, Postawski K, Semczuk A, et al. *Prognostic value of serum MMP-2 level in uterine cancer affected women.* Gin Pol 2000; 71: 1198-201.
19. Aglund K, Rauvala M, Puistola U, et al. *Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer-MMP-9 correlates to the grade and the stage.* Gynecol Oncol 2004; 94: 699-704.
20. Chu PG, Arber DA, Weiss LM, Chang KL. *Utility of CD10 in distinguishing between endometrial stromal sarcoma and uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical comparison of 34 cases.* Mod Pathol 2001; 14: 465-71.
21. Nascimento AF, Hirsch MS, Cviko A, et al. *The role of CD10 staining in distinguishing invasive endometrial adenocarcinoma from adenocarcinoma involving adenomyosis.* Mod Pathol 2003; 16: 22-7.
22. McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P. *CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms.* Histopathology 2001; 39: 273-8.
23. Kohlberger P, Loesch A, Koelbl H, et al. *Prognostic value of immunohistochemically detected HER-2/neu oncoprotein in endometrial cancer.* Cancer Lett 1996; 98: 151-5.
24. Sebastiani V, Visca P, Botti C, et al. *Fatty acid synthase is a marker of increased risk of recurrence in endometrial carcinoma.* Gynecol Oncol 2004; 92: 101-5.
25. Pizer ES, Chrest FJ, Di Giuseppe JA, Han WF. *Farmakological inhibitors of mammalian fatty acid synthase suppress DNA replication and induce apoptosis in tumor cell lines.* Cancer Res 1998; 58: 4611-5.

### Adres do korespondencji

prof. dr hab. **Jacek Wojciorowski**  
 Zakład Genetyki Medycznej  
 Akademii Medycznej w Lublinie  
 ul. Radziwiłłowska 11  
 20-081 Lublin  
 tel./faks +48 81 532 34 17

