

Kinga ZIELIŃSKA¹
Bożenna KARCZMAREK-BOROWSKA²

Przydatność wybranych markerów nowotworowych w diagnostyce i monitorowaniu leczenia

Usefulness of the chosen tumor markers at diagnostics and monitoring the treatment

¹Oddział Onkologii Klinicznej Podkarpackiego Centrum Onkologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Rzeszowie

²Zakład Onkologii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego w Rzeszowie
Kierownik:
Dr hab. med. Bożenna Karczmarek-Borowska Prof. UR

Dodatkowe słowa kluczowe:

nowotwory
diagnostyka
monitorowanie leczenia

Additional key words:

cancers
diagnostics
monitoring the treatment

W pracy przedstawiono możliwości wykorzystania w praktyce klinicznej wybranych markerów nowotworowych. Substancje te zwykle są pomocne w monitorowaniu odpowiedzi na zastosowaną terapię i obserwacji chorego po zakończeniu leczenia. Ze względu na ograniczoną czułość i swoistość powinny być rozpatrywane wspólnie z oceną kliniczną i badaniami obrazowymi. Należy pamiętać, że stężenia markerów nie powinny być oceniane w przypadku ich użycia w badaniach kontrolnych u chorych bezobjawowych.

Wstęp

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny i ekonomiczny społeczeństwa. Od kilkudziesięciu lat laboratoria biochemiczne dążą do znalezienia substancji umożliwiających wczesne wykrywanie nowotworów, monitorowanie odpowiedzi na leczenie, wczesne wykrycie wznowy, co pozwoliłoby na zwiększenie liczby całkowitych wyleczeń oraz poprawę jakości życia. Odpowiedzią na zaistniały problem są prace badawcze nad poszukiwaniem nowych markerów nowotworowych i wdrażanie ich do praktyki klinicznej.

Markerami nowotworowymi określaną jest heterogeniczna grupa substancji chemicznych wytwarzanych przez komórki nowotworowe lub w zwiększonej ilości przez normalne komórki organizmu w odpowiedzi na nowotwór, mogących mieć charakter: enzymów, hormonów, antygenów czy białek. Substancje te wydzielane są do krwioobiegu lub pozostają związane z komórkami nowotworowymi, więc przy zastosowaniu różnych metod analitycznych na przykład metody enzymatycznej lub radioimmunologicznej można je oznaczyć we krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym, wysiękowym i innych płynach ustrojowych (ślinie, żółci, zawartości torbieni), moczu, a także w tkankach.

Wieloletnie obserwacje i kolejne badania zweryfikowały użyteczność dotychczas poznanych markerów nowotworowych. Markery nie powinny być wykorzystywane jako element badania przesiewowego ze względu na brak podstawowych cech skринingu takich jak swoistość oraz czułość. Niekiedy wzrost poziomu zauważa się w sytuacjach klinicznych innych niż nowotwór. Markery nowotworowe w praktyce klinicznej mogą stanowić pomoc w ustaleniu rozpoznania, określeniu stopnia zaawansowania, rokowa-

The paper presents opportunities how can be used selected tumor markers in clinical practice. This kind of substances are usually helpful in monitoring therapy effects and follow-up patient after using proper treatment. Due to the limited sensitivity and specificity must be considered together with clinical and imaging studies. It should be remembered, that condensation of tumor markers shouldn't be evaluated in case of using them in several check up asymptomatic patients.

nia, wykryciu wznowy raka, monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Dla właściwej interpretacji uzyskanego poziomu markera niezbędne jest uwzględnienie biologicznego okresu półtrwania (T_{1/2}). Jest to czas po upływie, którego dochodzi do zmniejszenia o połowę stężenia krążącego markera w wyniku zastosowanego leczenia.

Przedstawione poniżej markery są najczęściej stosowane w codziennej praktyce klinicznej. Należy zauważyć, że ze względu na znaczne rozbieżności wyników badań klinicznych zalecenia odnośnie stosowania markerów nowotworowych mogą się różnić.

Markery nowotworowe

α – fetoproteina (AFP) jest to białko o masie 70 kDa, w okresie płodowym syntetyzowane przez pęcherzyk żółtkowy płodu i wątrobę. Jest głównym składnikiem osocza płodu osiagając w 12 tygodniu ciąży stężenia 3mg/ml. Stężenie obniża się w okresie 6 miesięcy po urodzeniu do poziomu w surowicy poniżej 8,5ng/ml. Czas T_{1/2} wynosi wg różnych źródeł od 3,5 do 7 dni. Zwiększone stężenie stwierdza się w chorobach nienowotworowych do których należą: noworodkowa hiperbilirubinemia, ostre wirusowe zapalenie wątroby, marskość wątroby, toksyczne uszkodzenie wątroby, przewlekłe zakażenie HBV i HCV, tyrozynemia, hemochromatoza, a także w prawidłowo przebiegającej ciąży. Marker wykorzystywany jest również w diagnostyce prenatalnej w celu wykluczenia nieprawidłowości związanych z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego podczas rozwoju embrionalnego. Marker jest obecny u chorych na pierwotnego raka wątroby (HCC), wątrobiaka zarodkowego [11] oraz na nowotwory zarodkowe jąder i jajników.

Adres do korespondencji:

Kinga Zielińska
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
im. F. Chopina, Podkarpackie Centrum
Onkologii, Oddział Onkologii Klinicznej,
35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2.
Tel. (17) 8666 452,
fax (17) 8666 465,
e-mail: del.kinga@gmail.com

Dla pierwotnego raka wątroby czułość i swoistość markera przy punkcie odcięcia 20 ng/ml wynoszą odpowiednio 65% i 90%. Ta wartość stężenia AFP została uznana za optymalną w badaniach przesiewowych - zachowana jest wówczas odpowiednia równowaga pomiędzy czułością i specyficznością testu [37]. U dzieci z rozpoznaniem wątrobiaka zarodkowego podwyższony poziom markera spotyka się w 66-90% przypadków. Brak wystarczającej czułości i swoistości uniemożliwia zastosowanie AFP jako badania przesiewowego w kierunku pierwotnego raka wątroby w populacji osób bezobjawowych. Taką funkcję może spełniać w rejonach endemicznego występowania HCC np. w Afryce i u chorych HBsAg (+). Polskie Towarzystwo Hepatologiczne u chorych z marskością wątroby oraz u nosicieli wirusa zapalenia wątroby typu B bez marskości zaleca oznaczanie AFP w surowicy i wykonywanie usg jamy brzusznej 1x/ 6 miesięcy w ramach badań przesiewowych w kierunku HCC [26]. Funkcja diagnostyczna markera wynika z tego, że w około 70-80% przypadkach pierwotnego raka wątroby można zaobserwować wartość AFP powyżej 200 ng/ml. Natomiast u pacjentów wysokiego ryzyka poziom od 100-350 ng/ml sugeruje rozpoczęcie diagnostyki w kierunku HCC. Nowotwór rozwijający się na podłożu wirusowego zapalenia wątroby częściej generuje wysoki poziom AFP w odróżnieniu od przypadków HCC związanych z marskością poalkoholową. U chorych z marskością wątroby z widocznym w badaniu obrazowym hiperwaskularnym guzkiem o średnicy powyżej 2cm potwierdzeniem diagnozy HCC jest stężenie przekraczające 400ng/ml [31]. Poziom markera w surowicy nie wykazuje jednak ścisłego związku ze stadiem zaawansowania HCC. Poza funkcją diagnostyczną marker ten odgrywa rolę w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie oraz wykrywaniu wczesnej wznowy. W przypadku pierwotnego raka wątroby oznaczenie AFP w połączeniu z usg jamy brzusznej w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia spowodowało zmniejszenie śmiertelności o 37% [9].

AFP w skojarzeniu z β -HCG i LDH mają bardzo duże znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia oraz obserwacji po leczeniu guzów zarodkowych. Z uwagi na okres półtrwania marker ten należy oznaczać przed orchidektomią i przynajmniej 7 dni po zabiegu. Wartość po zabiegu uwzględniana jest przy określaniu stopnia zaawansowania oraz rokowania. Stężenie markera jest pomocne w rozpoznaniu nienasieniaków, które w odróżnieniu od nasieniaków wydzielają AFP. Poziom AFP może być podwyższony w nasieniaku, ale tylko wtedy, gdy zawiera elementy nienasieniaka (mieszany nowotwór zarodkowy). Podwyższony poziom AFP po operacji świadczy o obecności zmian przerzutowych.

Podczas konferencji ASCO w 2010 roku przedstawione zostały zalecenia dotyczące AFP, HCG oraz LDH. W przypadku nienasieniaków oznaczenie stężenia wpływa na wybór chemioterapii i czas trwania leczenia, ponadto jest niezbędne podczas każdej wizyty w ramach aktywnej obserwacji pacjenta poddanego tylko orchidektomii.

Poziom markerów jest również czynnikiem rokowniczym. Podwyższone stężenie AFP spotykane u chorych na nowotwory o innej lokalizacji narządowej jak np. rak trzustki, żołądka, oskrzela, jelita grubego nie mają wpływu na decyzje związane z leczeniem.

HCG (ludzka gonadotropina kosmówkowa) - glikoproteina zbudowana z dwóch podjednostek: alfa i beta, o czasie T1/2 12-20 godzin (wg innych źródeł 24-36). Budowa podjednostki α -HCG jest identyczna jak podjednostki α -LH, α -FSH i α -TSH. Swoistość działania HCG jest związana z podjednostką β i oznaczanie jej stężenia znajduje szerokie zastosowanie. Jest przykładem markera będącego hormonem i najczęściej oznaczany z krwi lub moczu. W warunkach fizjologicznych marker produkowany jest przez syncytiotrofoblast łożyska. Podwyższone stężenie stwierdza się również w ciąży chorobie trofoblastycznej, nowotworach zarodkowych gonad, nowotworach nienasieniakowatych (80-90%), nasieniakach z obecnością wydzielających gonadotropinę komórek syncytiotrofoblastu, w niektórych przypadkach rozrodzaka oraz w guzach zarodkowych śródpiersia. Czasami w zwiększonej ilości spotyka się go w przypadku raka piersi, płuc, przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, trzustki, nerek, pęcherza moczowego, szyjki i trzonu macicy oraz w guzach neuroendokrynych [12]. Wyniki fałszywie dodatnie (wysokie wartości HCG przy braku procesu rozrostowego) mogą wynikać z homologii budowy cząsteczki HCG i hormonów wydzielanych przez przysadkę. Ilość markera w surowicy jest wprost proporcjonalna do liczby żywych komórek trofoblastu, jego poziom koreluje z masą guza (podwyższony nawet przy niewielkiej ilości tkanki nowotworowej). Oprócz funkcji prognostycznej służy ponadto do określenia stopnia zaawansowania, monitorowania przebiegu leczenia, wczesnego stwierdzenia wznowy choroby w nowotworach zarodkowych jądra i jajnika oraz w ciężkiej chorobie trofoblastycznej.

Okres półtrwania HCG ma wartość prognostyczną. O złym rokowaniu świadczy zbyt wolne obniżanie stężenia markera, nieodpowiadające jego okresowi półtrwania [7]. Potwierdza to badanie, w którym stwierdzono, że pacjenci z wyjściowo podwyższonym poziomem HCG, którzy osiągnęli całkowitą regresję (CR) mieli medianę czasu półtrwania HCG – 4,2 dnia, a ci, którzy nie osiągnęli CR – 18,4 dnia [36]. U pacjentów z wydłużonym okresem półtrwania markera HCG należałoby zastosować bardziej agresywny schemat leczenia systemowego [3]. W przypadku ciężkiej choroby trofoblastycznej brak powrotu do normy lub wzrost poziomu β -HCG w 2-óch kolejnych pomiarach oraz podwyższone wartości przez ponad 4 miesiące po zakończeniu ciąży zaśnadowej są wskazaniem do chemioterapii.

PSA (swoisty antygen gruczołu krokowego) wykryty w 1980 roku to glikoproteina o masie 34 kDa wytwarzana w komórkach nabłonkowych kanalików gruczołowych prostaty, następnie wydzielana do płynu nasiennego, gdzie jako proteaza serynowa rozpuszcza grudki nasienia. Czas półtrwania wynosi 1-2 dni. Jest to marker specyficzny tkankowo, lecz o niepełnej swoistości dla

raka, ponieważ podwyższone wartości zależą od rasy (np. u Afroamerykanów poziom jest wyższy niż u Azjatów) i mogą występować w stanach zapalnych gruczołu krokowego, łagodnym rozroście gruczołu krokowego, w gruczolakach, po ejakulacji lub badaniu palpacyjnym przez odbytnicę (DRE) oraz czasami u zdrowych mężczyzn. Jak dotąd rekomendowaną normą stężenia PSA w surowicy było 4ng/ml. Jednak około 25% mężczyzn z rakiem prostaty ma PSA w przedziale 0-4 ng/ml [34]. Jednocześnie 50% mężczyzn z łagodnymi chorobami prostaty może mieć podwyższony poziom PSA [4]. Istotną rolę w przypadku stężenia tego markera odgrywa wiek. U osób powyżej 50 roku życia często spotyka się wartości przekraczające 4ng/ml.

Wzrost stężenia w surowicy uznawany jest za najbardziej czuły wskaźnik służący wykrywaniu bezobjawowych postaci raka prostaty. Udowodniono, że oznaczenie poziomu PSA w połączeniu z badaniem per rectum daje lepsze wyniki niż samo badanie palpacyjne przez odbytnicę [5]. W związku z tym zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii zaleca się u mężczyzn od 50 roku życia wykonywanie badania per rectum wraz z PSA.

Europejskie Randomizowane Badanie Przesiewowe Raka Prostaty (ERSPC) wykazało, że badanie PSA zmniejsza śmiertelność z powodu raka prostaty o około 20% w grupie ponad 162 000 mężczyzn w wieku 55 -69 lat. Przeprowadzono analizę pacjentów uczestniczących w tym badaniu pod kątem wpływu oznaczeń PSA na ich jakość życia mierzoną wskaźnikiem QALY. Badacze ustalili, że obniżona jakość życia wpływa na zmniejszenie korzyści z badania przesiewowego w kierunku raka prostaty [18]. Poziom PSA ponadto koreluje ze stopniem zaawansowania i objętością guza. W badaniu Ferro opublikowanym w 1987r., w którym wzięło udział 60 pacjentów z rakiem prostaty podwyższony antygen był u 16 z 24 (67%) z miejscowo zaawansowaną chorobą oraz u 34 z 36 chorych (85%) z chorobą przerzutową [10].

Antygen gruczołu krokowego ma wartość prognostyczną u pacjentów z wysokimi wartościami przed operacją. Poziom PSA ponad 20ng/ml ma znaczenie w trakcie planowania leczenia, np. przedoperacyjne stężenie może być związane z naciekiem torebki, wyższym stopniem w skali Gleasona, zajętych węzłami chłonnoymi. PSA może służyć do monitorowania odpowiedzi na leczenie. W wyniku radykalnej prostatektomii poziom PSA w surowicy spada do stężenia nieoznaczalnego. Stwierdzenie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym wartości markera powyżej 0,2 ng/ml wskazuje na nieradykalność operacji, obecność nowotworu w nieusuniętych węzłach chłonnych, uogólnienie procesu nowotworowego nie wykryte w badaniach obrazowych lub pozostawienie niezmiętej nowotworowo tkanki gruczołu krokowego. Po napromienianiu stężenie PSA może osiągać najniższą wartość dopiero po około 17-32 miesiącach od zakończenia leczenia.

W obserwacji po leczeniu warto uwzględnić szybkość narastania stężenia PSA. Na wznowę wskazuje systematyczny powolny

wzrost PSA po leczeniu radykalnym. Jako wznowę biochemiczną po radykalnej prostatektomii, zgodnie z kryteriami ASTRO z 2006r, uznaje się wzrost PSA o co najmniej 2 ng/ml powyżej nadiru (najniższej wartości). Taki stan może występować u ok. 35% chorych po operacji. O przerzutach może świadczyć szybki wzrost poziomu markera, podwojenie stężenia w okresie nie przekraczającym 4 miesięcy. W trakcie monitorowania odpowiedzi na leczenie, stwierdzenie wartości PSA co najmniej 20ng/ml jest wskazaniem do wykonania scyntygrafii w celu poszukiwania przerzutów do kości.

Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem zaleca, aby badanie per rectum i PSA wykonywać u mężczyzn od 50 roku życia. Badanie to wykonuje się jednak w szczególności w przypadku podwyższonego ryzyka: osoby pochodzenia afroamerykańskiego, dodatni wywiad rodzinny (I i II linia) raka prostaty. Są to okoliczności, kiedy rak prostaty pojawia się u chorych w młodszym wieku i niejednokrotnie rozwija bardzo agresywną postać [32]. U osób z silnym rodzinnym obciążeniem skринing powinien zaczynać się od 40 roku życia.

Antygen Ca 125 został odkryty w 1981r. Jest to glikoproteina o masie 200 kDa, występująca na powierzchni komórki nowotworowych jajnika, którą można oznaczyć metodą radioimmunologiczną w surowicy i płynach ustrojowych. Marker ten występuje u ponad 80% chorych na nabłonkowego raka jajnika. Wysoki poziom markera dotyczy przede wszystkim raków endometrioidalnych, surowicznych i niskorzóżnicowanych. Rzadziej podwyższone stężenie obserwuje się u chorych z rakiem śluzowym. Okres półtrwania wynosi 4-5 dni. Wiele stanów chorobowych o łagodnym charakterze, spowodowanych nie tylko przyczynami ginekologicznymi powoduje wzrost stężenia Ca 125 w surowicy krwi. U 1% zdrowych kobiet oraz u 3% z łagodnymi chorobami jajnika wartości przekraczają ustaloną normę 35 U/ml. Stężenie może być także podwyższone w przypadku stanów zapalnych miednicy mniejszej. Norma 35 U/ml bywa również przekroczona w czasie miesiączki, w pierwszym trymestrze ciąży, w zapaleniu trzustki, marskości i zapaleniu wątroby, w endometriozie, w ostrym zapaleniu przydatków, w nowotworach trzonu i szyjki macicy, jajowodu, wątroby, trzustki, płuc, piersi, przewodu pokarmowego i jelita grubego. Podwyższoną wartość markera można spotkać w osoczu chorych z wodobrzuszem lub przy zapaleniu otrzewnej, opłucnej, osierdza, z zastoinową niewydolnością serca, leiomyoma, leiomyosarcoma, a także u osób z białaczką, chłoniakami niezłośliwymi, międzybłoniakiem [39].

Marker nie ma zastosowania w skринingu ogólnej bezobjawowej populacji z powodu ograniczonej swoistości i czułości w wykrywaniu wczesnych stadiów raka jajnika. Wysokie poziomy stwierdzane są tylko u ok. 50% pacjentek w I stadium raka jajnika, natomiast w stadiach II – IV poziom ten wynosi ponad 80% [40]. Badanie przesiewowe z zastosowaniem Ca 125 oznaczanym 1x/ 6m-cy w połączeniu z badaniem USG przezpochwowym wykonywanym 1x/ rok zaleca się jedynie w populacji wysokiego

ryzyka (dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jajnika, piersi, z mutacjami BRCA1, BRCA2). Antygen Ca 125 ma ugruntowaną kliniczną rolę w monitorowaniu raka jajnika w trakcie i po leczeniu. Posiada też wartość prognostyczną i jest użyteczny w diagnostyce różnicowej zmian w miednicy. U kobiet w okresie pomenopauzalnym z obecnością masy w miednicy oznaczenie Ca 125 w surowicy może służyć rozróżnieniu zmian łagodnych od złośliwych [8]. Oznaczenie poziomu markera w płynie z jamy otrzewnowej jest pomocne przy określaniu charakteru wysięku w jamach ciała. W surowicy wysokie wartości markera występują zarówno u chorych z rakiem jajnika jak i u osób z nienowotworowymi wysiękami w jamie opłucnej, otrzewnej, osierdzu spowodowanymi procesem zapalnym. Uzyskanie wartości Ca 125 ponad 8000 U/ml w płynie wysiękowym świadczy o nowotworze jajnika [22].

Jako marker raka jajnika stężenie Ca125 koreluje ze stopniem zaawansowania nowotworu, masą guza, dojrzałością histologiczną nowotworu, odpowiedzią na cytoredukcyjne leczenie chirurgiczne lub leczenie systemowe [8]. Po radykalnej operacji poziom markera w krótkim czasie powinien wrócić do normy. Utrzymywanie się podwyższonych wartości Ca 125 wskazuje na obecność nowotworu. Ca 125 jest ważnym czynnikiem prognostycznym i może być używany do ustalenia kwalifikacji do chemioterapii [35]. Tak jak w przypadku wcześniej opisywanych markerów AFP i HCG, znaczenie ma okres półtrwania Ca 125 po dwóch pierwszych miesiącach stosowania chemioterapii. U chorych z wyjściowo podwyższonym poziomem Ca 125, które osiągnęły CR czas półtrwania markera wyniósł poniżej 9,2 dnia, zaś te, które nie osiągnęły CR - ponad 22,6 dni [21]. Podwojenie Ca 125 podczas chemioterapii jest związane z progresją choroby w ponad 90% przypadków. Jednak choroba może rozwijać się bez współistniejącego wzrostu markera, dlatego guz powinien być obserwowany również w badaniu palpacyjnym lub obrazowym. Niektórzy autorzy uważają, że w mierzalnej chorobie Ca 125 jest lepszym wskaźnikiem rokowniczym i odpowiedzi na terapię niż badanie tomografii komputerowej. Oznaczenie poziomu wykorzystuje się ponadto w czasie obserwacji po leczeniu raka jajnika. Wykonując pomiary 1x/ 3 miesiące można wykryć wznowę miejscową raka lub przerzuty 2-4 m-ce przed pojawieniem się objawów [2]. Wyniki badań dowodzą jednak, że wdrażanie chemioterapii kolejnego rzutu tylko w oparciu o wzrost poziomu Ca 125 nie wydłuża czasu przeżycia, pogarsza natomiast jego jakość.

W przypadku raka endometrium Ca 125 jest najlepszym dostępnym markerem do monitorowania odpowiedzi na leczenie, podwyższony poziom obserwuje się w 60% przypadków. Wyniki przedoperacyjne mogą mieć wartość prognostyczną w raku endometrium i przewidują wyższe ryzyko nawrotu choroby i zgonu [13]. Podwyższony antygen Ca 125 powyżej 30 U/ml u chorych z pozornie wczesnym stadium choroby (raka endometrium) jest czynnikiem ryzyka występowania znacznie zaawansowanej choroby. Wzrost wartości markera Ca 125 ponad 40

U/ml był znacząco związany z przerzutami do węzłów chłonnych.

Antygen karcynoembrionalny (CEA) jest jednym z pierwszych opisanych i użytych w klinice markerów. Został odkryty w 1965 roku. Kompleks polisacharydo-białkowy o masie 200 kDa w okresie płodowym wytwarzany jest przez komórki przewodu pokarmowego i trzustki, a po urodzeniu w niewielkich ilościach przez komórki wątroby, trzustki, jelit. Jego poziom obniża się wkrótce po urodzeniu (T1/2 2-8 dni). Związany jest on z błoną komórkową wielu komórek. W stanie fizjologii nie jest wydzielany do krwi.

W największym badaniu CEA poddano analizie 35 tys. próbek krwi pobranych od ponad 10 tys. chorych. Wśród osób zdrowych niepalących 98,7% miało stężenie < 5ng/ml. Jest to wartość rekomendowana dla każdego laboratorium. Początkowo CEA został zidentyfikowany w raku jelita grubego, ale nie może być użyty w skринingu ze względu na wzrost stężenia w wielu nowotworach. Poziom CEA może być podwyższony w stanach nienowotworowych takich jak: marskość i zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, przewlekłe choroby płuc, choroba wrzodowa, choroby zapalne jelita grubego, ciąża i nikotynizm.

Największe znaczenie przyniosły badania, które potwierdziły obecność antygenu w raku jelita grubego i piersi. W pozostałych nowotworach użyty z innymi procedurami diagnostycznymi ma mniejsze znaczenie. Obserwuje się podwyższony poziom CEA i Ca 125 w płynie torbieli trzustki co może sugerować charakter nowotworowy [24]. Marker wzrasta tylko u ok. 1/3 chorych na raka żołądka, ale w przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia jego wartość jest często proporcjonalna do stopnia zaawansowania procesu nowotworowego [19] i może być wykorzystany przy monitorowaniu przebiegu leczenia [27]. Poziom CEA oznaczony zarówno przed jak i po zakończeniu terapii może mieć wartość prognostyczną w raku płuca, chociaż dane w tym przypadku nie są tak kompletne [6]. Wykazano, że wysoki poziom CEA u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest czynnikiem ryzyka rozwoju przerzutów do mózgu i jest związany z gorszym rokowaniem [1].

W raku jelita grubego przedoperacyjne stężenie CEA odzwierciedla zaawansowanie choroby, podwyższony poziom wskazuje na zwiększone ryzyko wznowy i gorsze rokowanie. CEA jest podwyższony u 95% pacjentów z dobrze zróżnicowanymi guzami podczas, gdy w nisko zróżnicowanych gruczolakorakach wysoka wartość występuje jedynie u 30% [15]. Utrzymujące się wysokie stężenie CEA po leczeniu operacyjnym, brak powrotu do normy w okresie 1-2 miesięcy, może wskazywać na nieradykalność operacji lub rozsiew choroby. Podwyższony pooperacyjny poziom CEA jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. U ok. 80% pacjentów mających wysokie wartości w okresie pooperacyjnym dochodzi do nawrotu choroby [25].

CEA jest użyteczny w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że chemioterapia

z 5-fluorouracylem może spowodować krótkotrwały wzrost CEA (4-6 tygodni) [30]. W badaniu przeprowadzonym wśród 99 chorych, u których podczas chemioterapii wystąpiło toksyczne uszkodzenie wątroby, 19 osób miało fałszywie dodatni wzrost poziomu CEA (5,1 - 34 ng/ml). Stężenie CEA powróciło do normy po zakończeniu leczenia [23]. Niektóre badania sugerują, że powolny wzrost wskazuje na wznowę lokoregionalną, a gwałtowny na przerzuty do wątroby. W prospektywnych, randomizowanych badaniach u chorych operowanych radykalnie stężenie CEA powyżej 5ng/ml było pierwszym wskaźnikiem nawrotu choroby u 58% pacjentów ze wznową i u 80% chorych z przerzutami do wątroby [29].

Drugim nowotworem, w którym CEA odgrywa ważną rolę jest rak piersi. W tym przypadku podwyższony poziom nie koreluje ze stopniem zróżnicowania, nie ma zastosowania w monitorowaniu chorych po pierwotnym leczeniu radykalnym, ale jest pomocny w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie zaawansowanego raka piersi i pełni funkcję prognostyczną. W większości przypadków przedoperacyjny wzrost CEA miał związek z gorszą prognozą [38]. W przypadku zmian trudnych do oceny w badaniach obrazowych, niemierzalnych, systematyczny pomiar markera może wskazywać odpowiedź na leczenie [17]. Nie ma wystarczających dowodów, które potwierdzałyby, że wcześniejsze rozpoczęcie leczenia raka piersi po stwierdzeniu progresji markerowej wydłuża czas wolny od progresji i całkowity czas przeżycia.

Kolejnym markerem nowotworowym jest **Ca 19-9**. Wykryty został na początku lat 80-tych. Oznaczany jest on metodą radioimmunometryczną. Jest to sialowa pochodna antygenu układu grup krwi według Lewisa. W życiu płodowym marker jest produkowany przez komórki przewodu pokarmowego i wątroby, natomiast po urodzeniu wytwarzany jest w komórkach trzustki i pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych, oskrzeli, gruczołów ślinowych. T1/2 wynosi 7 godzin i uważany jest za nieswoisty marker raka dróg żółciowych i trzustki. U ok. 75% chorych na raka trzustki stężenie w osoczu przekracza normę 37 U/ml [16]. Czułość badania w raku trzustki wynosi 80%, a specyficzność 90% [33]. Wysokie miano (ponad 300 U/ml) może wskazywać na stadium nieoperacyjne. Wzrost antygenu występuje również w przypadku raka jelita grubego, żołądka oraz w stanach zapalnych trzustki, dróg żółciowych, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego i chorobach tarczycy. Podwyższone stężenie spotyka się również u 17-48% pacjentek z rakiem śluzowym jajnika. Ze względu na małą swoistość nie jest przydatny w badaniu przesiewowym. Pełni jednak ważną rolę w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie, ponieważ progresji nowotworowej towarzyszy równoczesne zwiększenie stężenia Ca 19-9. Przedoperacyjny poziom Ca 19-9 ma wartość prognostyczną [28] i można go brać pod uwagę przy ocenie planowanej resekcji [41].

Aby uniknąć wyników fałszywie dodatnich przedoperacyjne stężenie markera powinno być oznaczone po ustąpieniu żółtaczki mechanicznej [14], ponieważ w

przeciwieństwie do CEA i AFP, których bardzo wysokie poziomy wskazują na przyczynę nowotworową, poziom Ca 19-9 przy współistnieniu żółtaczki może mieć wartość ponad 1000 U/ml, mimo braku nowotworu. W przypadku żółtaczki Ca 19-9 nie ma wartości jako marker nowotworowy. Chorzy, u których poziom powraca do normy po operacji mają lepsze perspektywy niż ci, u których poziom pozostał podwyższony. Okołooperacyjne stężenia Ca 19-9 mają charakter informacyjny u chorych z podwyższonym poziomem Ca 19-9 i są klinicznie przydatne w przewidywaniu wyników i odpowiedzi po uzupełniającej chemioterapii - jest to niezależny czynnik prognostyczny [20].

Podsumowanie

Osoczowe markery nowotworowe w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi są wykorzystywane w określonych grupach chorych o zwiększonym ryzyku zachorowania na nowotwory. Znane i stosowane w praktyce klinicznej markery nie są wystarczająco czułe i swoiste, dlatego nie zawsze podwyższony poziom markera potwierdza diagnozę nowotworu, a ujemny wynik wyklucza jego istnienie. Markery nowotworowe służą monitorowaniu skuteczności terapii i obserwacji chorego po zakończeniu leczenia. Wartość markerów nie może być przeceniana zwłaszcza podczas kontroli po leczeniu, ponieważ wznowa procesu nowotworowego może zawierać elementy różniące się biologicznie od postaci pierwotnej. Z drugiej strony stan, w którym zauważalne jest podwyższenie markerów nowotworowych nie zawsze będzie oznaczał wznowę choroby. Istotne jest, aby nie sugerować się pojedynczym wynikiem poziomu markera. Nie powinien on być traktowany jako jedyny dowód na obecność lub brak choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. Arrieta O., Saavedra-Perez D., Kuri R. et al.: Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non-small cell lung cancer: a prospective analysis. *BMC Cancer* 2009, 9, 119.
2. Bast R.C. Jr, Badgwell D., Lu Z. et al.: New tumor markers: CA125 and beyond. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2005, 15, 274.
3. Beck S.D., Patel M.I., Sheinfeld J.: Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J. Urol.* 2004, 171, 168.
4. Brawer M.K.: Prostate-specific antigen. *Semin. Surg. Oncol.* 2000, 18, 3.
5. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J. Urol.* 1994, 151, 1283.
6. Concannon J.P., Dalbow M.H., Hodgson S.E. et al.: Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978, 42, 1477.
7. Doherty A.P., Bower M., Christmas T.J.: The role of tumor markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. *Br. J. Urol.* 1997, 79, 247.
8. Duffy M.J., Bonfrer J.M., Kulpa J. et al.: CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005, 15, 679.
9. El-Serag H.B., Kramer J.R., Chen G.J. et al.: Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 2011, 60, 992.

10. Ferro M.A., Barnes I., Roberts J.B. et al.: Tumor markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. *Br. J. Urol.* 1987, 60, 69.
11. Fukuzawa H., Urushihara N., Fukumoto K. et al.: Can we predict the prognosis of resectable hepatoblastoma from serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy? *Pediatr. Surg. Int.* 2012, 28, 887.
12. Gailani S., Chu T.M., Nussbaum A. et al.: Human chorionic gonadotrophins (hCG) in non-trophoblastic neoplasms. Assessment of abnormalities of hCG and CEA in bronchogenic and digestive neoplasms. *Cancer* 1976, 38, 1684.
13. Goksedef B.P., Gorgen H., Baran S.Y. et al.: Preoperative serum CA 125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2011, 33, 844.
14. Goonetilleke K.S., Siriwardena A.K.: Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007, 33, 266.
15. Graeme J.: The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Oncol.* 1997, 9, 380.
16. Haglund C., Roberts P.J., Kuusela P. et al.: Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 1986, 53, 197.
17. Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al.: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007, 25, 5287.
18. Heijnsdijk E.A., Wever E.M., Auvinen A. et al.: Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 595.
19. Horie Y., Miura K., Matsui K. et al.: Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996, 77, 1991.
20. Humphris J.L., Chang D.K., Johns A.L. et al.: The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer. *Ann. Oncol.* 2012, 23, 1713.
21. Hunter V.J., Daly L., Helms M. et al.: The prognostic significance of CA 125 half-life in patients with ovarian cancer who have received primary chemotherapy after surgical cytoreduction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990, 163, 1164.
22. Kiluk M.S., Rólkowski R., Zawadzki R.J. et al.: Usefulness of CEA, CA 15-3 and CA 125 tumor markers in the differential diagnostics of peritoneal effusion. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2002, 13, 298.
23. King P.D., Perry M.C.: Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001, 6, 162.
24. Lewandrowski K.B., Southern J.F., Pins M.R. et al.: Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma. *Ann. Surg.* 1993, 217, 41.
25. Lin J.K., Lin C.C., Yang S.H. et al.: Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than is preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 2011, 26, 1135.
26. Llovet J.M., Bruix J.: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepatol.* 2008, 48, 20.
27. Lorusso D., Lacitignola S., Giorgio P. et al.: Significance of blood carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis and follow-up of tumors of the stomach and large intestine. *Minerva Dietol. Gastroenterol.* 1984, 30, 191.
28. Malaguarnera G., Giordano M., Paladina I. et al.: Markers of bile duct tumors. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2011, 3, 49.
29. McCall J.L., Black R.B., Rich C.A. et al.: The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1994, 37, 875.
30. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S. et al.: Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 2386.
31. Parikh P., Malhotra H., Jelic S.: ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008, 19, 27.
32. Powell I.J.: Prostate cancer in the African American: Is this a different disease? *Semin. Urol. Oncol.*

- 1998, 16, 221.
33. **Steinberg W.**: The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am. J. Gastroenterol.* 1990, 85, 350.
34. **Thompson I.M, Pauler D.K., Goodman P.J. et. al.**: Prostate Cancer Prevention Trial. *N. Engl. J. Med.* 2004, 350, 2239.
35. **Tian C., Markman M., Zaino R. et. al.**: CA-125 change following chemotherapy in prediction of treatment outcome among advanced mucinous and clear cell epithelial ovarian cancers: A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2009, 115, 1395.
36. **Toner G.C., Geller N.L., Tan C. et. al.**: Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res.* 1990, 50, 5904.
37. **Trevisani F., D'Intino P.E., Morselli-Labate A.M. et. al.**: Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J. Hepatol.* 2001, 34, 570.
38. **Wang D.Y., Knyba R.E., Bulbrook R.D. et al.**: Serum carcinoembryonic antigen in the diagnosis and prognosis of women with breast cancer. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology* 1984, 20, 25.
39. **Whiteley M.S., Marshall J.**: Raised serum CA125 level in leiomyoma and leiomyosarcoma of gastrointestinal origin. *Br. J. Surg.* 1993, 80, 1551.
40. **Woolas R.P., Xu F.J., Jacobs I.J. et. al.**: Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, 85, 1748.
41. **Zhang S., Wang Y., Chuan-Dong Sun et. al.**: Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14, 3750.