

# Biomarkery w chorobach nowotworowych

## Cz. II. Nowotwory układu moczowo-płciowego \*

### Biomarkers of cancer diseases. Part II. Genitourinary system cancers

dr n. med. Iwona Kozak-Michałowska, dr n. med. Andrzej Marszałek

Syneo Sp. z o.o.

Oddano do publikacji: 28.11.2016 [PDF TEXT www.gabinetprywatny.com.pl](http://www.gabinetprywatny.com.pl)

■ **Streszczenie:** Nowotwory układu moczowo-płciowego stanowią znaczny odsetek wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn i kobiet. Rak gruczołu krokowego jest drugim wykrywalnym i leczonym nowotworem u mężczyzn po raku płuc i stanowi trzecią przyczynę zgonów nowotworowych w Polsce. Co roku w Polsce ok. 3-3,5 tys. kobiet dowiaduje się, że ma raka szyjki macicy i niestety ponad połowa z nich umrze na tę chorobę. Rak jajnika jest na czwartym miejscu według częstości zgonów na nowotwory wśród kobiet na świecie. Główną przyczyną umieralności z powodu nowotworów jajnika jest bezobjawowy przebieg aż do późnych stadiów zaawansowania oraz brak metod wczesnego wykrywania choroby. Z tego powodu 70-75% przypadków raka jajnika jest wykrywanych w późnym stadium choroby. Rak nerki stanowi 3% wszystkich nowotworów. Statystycznie zajmuje szóste miejsce u mężczyzn i dziewiąte u kobiet. Celem tego opracowania jest przedstawienie wybranych badań laboratoryjnych przydatnych w diagnostyce nowotworów układu moczowo-płciowego. **Słowa kluczowe:** nowotwory układu moczowo-płciowego, markery nowotworowe, diagnostyka laboratoryjna.

■ **Abstract:** Genitourinary system cancers create relatively large percentage of cancers diagnosed in both women and men. Prostate cancer is the second diagnosed and cured tumor in men, just after lung cancer. This tumor is the third causa of death in Poland. Annually about 3-3,5 thousand polish women are diagnosed the cervix cancer and about the half of them will die because of this disease. Ovary cancer is the 4<sup>th</sup> causa of mortality in woman across the world. The asymptomatic for a long time cancer takes effect the late diagnosis and high mortality. There are also not acceptable methods of early diagnosis of this cancer. That's why about 70-75% incidents are diagnosed in advanced phase and a lot of women are dying because of this cancer. The kidney cancer is the 6<sup>th</sup> in men and 9<sup>th</sup> in in women cancer. The aim of this study is to present current knowledge about cancer biomarkers usefulness in genitourinary system cancers. **Keywords:** genitourinary system cancers, tumor markers, laboratory diagnostics.

### ■ Wprowadzenie

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem szacuje, że na świecie w 2008 r. zachorowało na nowotwory ok. 12,7 mln osób, a zmarło w wyniku choroby nowotworowej ok. 7,5 mln osób. W Europie co roku chorobę nowo-

tworową rozpoznaje się u 1,7 mln osób, a ok. 962 000 umiera [1]. W Polsce notuje się ok. 155 000 zachorowań i ok. 93 000 zgonów rocznie. Nowotwory złośliwe są jedną z najważniejszych przyczyn zgonu, po chorobach układu krążenia. U mężczyzn stanowią 26%

zgonów ogółem, u kobiet odsetek ten wynosi 23% i należy się liczyć z rosnącą liczbą zachorowań i zgonów głównie ze względów demograficznych. Wiek jest bardzo silnym czynnikiem ryzyka w wielu nowotworach, a zmiany przeciętnego trwania życia polskiej populacji powodują, że coraz więcej osób przechodzi do starszych grup ryzyka.

Najwięcej zachorowań wśród mężczyzn dotyczy gruczolę krokowego (ok. 50%), który jest trzecią przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce. Następnie w kolejności częstości występowania jest to: rak pęcherza moczowego, rak nerki, rak jądra, a także rak płuca, rak jelita grubego.

Wśród kobiet najczęstsze nowotwory stanowią: rak piersi (25% zachorowań, 18% zgonów), szyjki macicy (12% zachorowań, 14% zgonów), jajnika (6% zachorowań, 9% zgonów) i jelita grubego (4% zachorowań, 5% zgonów) [1,2,3].

Nowotwory układu moczowo-płciowego obejmują głównie:

- nowotwory złośliwe męskich narządów płciowych – gruczolę krokowego, jądra, prącia (złośliwe nowotwory żeńskich narządów płciowych nie są zwykle łączone z układem moczowym, a leczą je ginekologowie);
- nowotwory złośliwe układu moczowego – nerki, miedniczki nerkowej, moczowodu, pęcherza moczowego, cewki moczowej [1,2].

Liczba rozpoznanych nowotworów systematycznie wzrasta z powodu starzenia się społeczeństw oraz skuteczniejszych metod ich rozpoznawania. Wykonywane w diagnostyce onkologicznej badania laboratoryjne są pomocne zarówno w wykrywaniu i ocenie stopnia zaawansowania choroby, jak również w rokowaniu oraz

monitorowaniu efektów leczenia. Do tych badań należą m.in. markery nowotworowe.

### ■ Markery nowotworowe

Markery nowotworowe są to białka, glikoproteiny, glikolipidy, lipoproteiny – wytwarzane w komórkach prawidłowych i w komórkach nowotworowych. Ich synteza w komórkach nowotworowych jest jednak znacząco wyższa. Oznaczenia markerów w surowicy, osoczu, innych płynach ustrojowych, a także w ekstraktach tkanek i ich próbkach (materiał uzyskany w drodze biopsji lub podczas operacji oraz preparaty w parafinie) mogą być pomocne dla potwierdzenia obecności nowotworu, w ocenie rokowania u chorych oraz w monitorowaniu odpowiedzi na zastosowane leczenie. Wzrost stężenia markera nowotworowego wyprzedza z reguły o kilka miesięcy manifestację objawów klinicznych. Nie jest jednak możliwa na podstawie stężenia markera ocena stadium zaawansowania choroby, nawet jeśli wzrost jego stężenia jest proporcjonalny do masy guza.

Do cech idealnego markera można zaliczyć uwalnianie do krążenia w ilości możliwej do oznaczenia metodami wykorzystywanymi w laboratorium medycznym, czułość i swoistość diagnostyczną zbliżoną do 100%, wysoką swoistość narządową, zależność bezwzględnego stężenia od zaawansowania procesu chorobowego, wysoką ujemną i dodatnią wartość predykcyjną dla wykluczenia lub potwierdzenia obecności nowotworu albo określonego stanu klinicznego, możliwość prognozowania prawdopodobieństwa przeżycia po leczeniu podstawowym na podstawie stężenia markera. Oznaczenia markerów mają charakter uzupełniający w stosunku do badań klinicznych oraz oceny histopatologicznej [4,5,6,7].

## Rak szyjki macicy

Nowotwory szyjki macicy stanowią 5,3% zachorowań i 4,7% zgonów nowotworowych u kobiet. W 2007 r. rozpoznano ten nowotwór u ponad 3400 kobiet i zanotowano 1907 zgonów. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosił 54,1% dla pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Tempo spadku umieralności i zachorowalności było podobne, co oznacza niską skuteczność leczenia [1, 9]. Co roku w Polsce ok. 3-3,5 tys. kobiet dowiaduje się, że ma raka szyjki macicy i niestety ponad połowa z nich umrze na tę chorobę. Choć nastąpił istotny postęp w ograniczaniu umieralności z powodu nowotworów szyjki macicy, jednak trendy umieralności i wartość współczynników (5,9/105 w 2007 r.) nie odbiegają od charakterystycznych dla innych krajów naszego regionu (6,6/105 w 2004 r.) i są zdecydowanie wyższe niż w zachodnich krajach Europy (1,6/105 w 2004 r.). W Polsce rak szyjki macicy zajmuje miejsce siódme, podczas gdy w większości krajów zachodnich nowotwór ten zniknął z pierwszej dziesiątki [1, 4, 8].

Rak szyjki macicy jest jednym z niewielu nowotworów, który można całkowicie wyeliminować dzięki profilaktyce zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Aktualnie profilaktyka pierwotna polega na zastosowaniu szczepionki zapobiegającej zakażeniu HPV. Do profilaktyki wtórnej należy zaś zapobieganie rozwojowi raka przez jego wczesne wykrycie, czyli cytologiczne badania przesiewowe. Profilaktyka trzeciorzędowa to prawidłowa diagnostyka i leczenie, można więc tu zaliczyć testy wykrywające obecność wirusa HPV [9].

Bez względu na czynniki ryzyka raka szyjki macicy:

- przetrwała infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV),
- wczesne rozpoczęcie życia płciowego (przed 18. r.ż.),
- duża liczba partnerów seksualnych,
- partnerzy wysokiego ryzyka (zakażeni HIV, poligamiczni),
- palenie tytoniu,
- niski status ekonomiczny,
- liczne ciążę i porody,
- obniżenie odporności (infekcja HIV, transplantacje),
- brak dostępu do przesiewowych badań cytologicznych.

Względne czynniki ryzyka raka szyjki macicy:

- antykoncepcja hormonalna,
- dieta uboga w antyoksydanty,
- częste stany zapalne w obrębie szyjki macicy [1,2,8].

W obrębie szyjki macicy dominują dwa typy histologiczne raka inwazyjnego:

- płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*) – ok. 85%,
  - gruczolowy (*adenocarcinoma*) – ok. 13%.
- Pozostałe to raki mieszane, nowotwory mezenchymalne i przerzutowe [5,8].

**Badania cytologiczne**, polegające na ocenie mikroskopowej komórek nabłonków pobranych z szyjki macicy, są przykładem tzw. złotego standardu badań przesiewowych (ang. *screening*) Badanie cytologiczne, umożliwiające wczesne rozpoznanie choroby, powinno być wykonywane u wszystkich kobiet od czasu rozpoczęcia aktywności seksualnej lub po ukończeniu 18. r.ż. Kobiety z grupy podwyższonego ryzyka powinny wykonywać badania cytologiczne raz w roku. Kobiety z prawidłowym obrazem cytologicznym, pozostające w stałym związku, powinny wykonywać badanie nie rzadziej niż co 3 lata. U kobiet po 60.

r.ż., jeśli poprzednie wyniki były ujemne, można rozważyć stopniowe wydłużanie interwału czasowego aż do całkowitego zaniechania wykonywania tego badania [2,4,5].

Do markerów mających znaczenie diagnostyczne należą antygen SCC.

### **Antygen SCC (SCC-Ag)**

Antygen raka płaskonabłonkowego jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 42 kDa, należąca do rodziny inhibitorów proteaz serynowych. Jest jedną z 14 podfrakcji antygeny TA-4. Antygen jest wykrywany w cytoplazmie prawidłowych, jak i zmienionych nowotworowo komórek płaskonabłonkowych. W surowicy występuje w bardzo niskich stężeniach i szybko zanika, półokres biologiczny wynosi ok. 20 min. Nieznacznie podwyższony jest u niektórych chorych z chorobami płuc, marskością wątroby, chorobą Leśniowskiego-Crohna; wysokie stężenia są wykrywane u chorych z łuszczycą.

SCC-Ag jest uważany za marker nowotworowy z wyboru dla raka płaskonabłonkowego, do którego należy: rak przełyku (ok. 90% zachorowań), rak głowy i szyi (ok. 90% zachorowań), rak szyjki macicy (częstość podwyższonych wyników, jak i stężenie antygeny wzrasta wraz z zaawansowaniem klinicznym choroby) oraz niedrobnokomórkowy rak płuca, rak skóry (podwyższone wyniki obserwowane są w stadiach zaawansowanych, rzadko we wczesnych okresach choroby). W raku szyjki macicy ekspresja SCC zależy od stopnia zróżnicowania; najniższa jest w nowotworach nie zróżnicowanych. Stężenie markera jest zależne od zaawansowania procesu chorobowego. Częstość podwyższonych wartości SCC nie zależy od wielkości guza, wykazuje natomiast zależność od stanu węzłów chłonnych – w przerzutach do węzłów jest istotnie wyższe.

SCC-Ag jest użytecznym markerem w kontroli chorych po leczeniu podstawowym dla wykrycia nawrotu choroby oraz w monitorowaniu chemioterapii. Po chirurgicznym usunięciu nowotworu stężenie SCC-Ag powinno w ciągu kilku dni wrócić do wartości prawidłowych. Brak „normalizacji” stężenia świadczy o chorobie resztkowej (pozostawienie komórek nowotworowych). Narastanie stężenia podczas badań kontrolnych po leczeniu ma dodatnią wartość predykcyjną wynoszącą 50-60% dla wykrycia nawrotu choroby i może wyprzedzać objawy kliniczne o 2-5 miesięcy. Utrzymujące się niskie stężenie antygeny nie wyklucza jednak aktywnego procesu choroby [4,5,6].

### **Wirus HPV Human Papillomavirus – ludzki wirus brodawczaka**

Badania epidemiologiczne wskazują, że główną przyczyną rozwoju raka szyjki macicy jest czynnik onkogenny przenoszony drogą płciową – wirus brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma-virus*), pełniący rolę promotora. Czynnikiem współdziałającymi w kancerogenezie mogą być też inne wirusy (np. opryszczki), bakterie oraz inne czynniki związane ze środowiskiem lub organizmem kobiety, np. palenie tytoniu. W ponad 90% przypadków raka szyjki macicy stwierdza się obecność DNA-HPV. Czynniki ryzyka, takie jak wczesne rozpoczęcie życia seksualnego, czy duża liczba partnerów seksualnych, zwiększają prawdopodobieństwo powstania infekcji przetrwałej. Ocenia się, że u 3-5% zakażonych kobiet rozwija się rak szyjki macicy.

Do tej pory zostało poznanych niemal 200 różnych typów wirusa HPV. Ok. 40 z nich odpowiedzialnych jest za powstawanie infekcji urogenitalnych zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Wirusy te dzielimy na dwie następujące grupy:

- wirusy niskoonkogenne (niskiego ryzyka), wśród nich HPV typ 6, 11, 13, 30, 40, 42, 43, 44;
- wirusy wysookonkogenne (wysokiego ryzyka), wśród nich HPV typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59.

**Wirusy o niskim potencjale onkogenym** związane są najczęściej z rozwojem łagodnych zmian zewnętrznych – brodawek płciowych i kłykcin kończystych lub płaskich występujących w okolicach narządów rozrodczych (u kobiet w pochwie, na sromie, szyjce macicy, a u mężczyzn w obrębie penisa, moszny i krocza) albo w okolicach odbytu. Najczęściej występującymi w populacji genotypami są HPV typ 6 i 11. Zmiany te mogą pojawić się w kilka tygodni lub miesięcy po kontakcie z zakażoną osobą. Leczenie jest długie i niestety często zdarza się, że musi być powtarzane ze względu na nawroty choroby.

**Wirusy HPV obdarzone wysokim potencjałem onkogenym** prowadzą do rozwoju zmian dysplastycznych (CIN) i wykrywane są głównie w komórkach raka szyjki macicy (ponad 90%). Przetrwale zakażenie którymkolwiek z wysookonkogennych typów wirusa HPV stwarza wysokie ryzyko wystąpienia nowotworu. Najbardziej onkogenym typem wirusa jest HPV16, który odpowiada za ok. 55-60% wszystkich przypadków raka szyjki macicy. Kolejnym wysookonkogenym typem jest HPV18, odpowiedzialny za 25-35% przypadków raka. Łącznie te dwa typy odpowiadają za 75% przypadków raka. W Polsce u kobiet cierpiących z powodu raka szyjki macicy zdecydowanie najczęściej wykrywany był HPV 16, który występował u 70,1% kobiet z rakiem płaskonabłonkowym i 50,0% z rakiem gruczolowym.

Zakażenie wirusem HPV jest nieodzownym czynnikiem rozwoju raka szyjki macicy

u kobiet, ale infekcja ta może również powodować inne groźne nowotwory, jak np. sromu, pochwy, odbytu czy prącia oraz głowy i szyi (w tym jamy ustnej, krtani, gardła, nawet płuc).

### Transmisja wirusem HPV

Do zakażeń HPV dochodzi głównie na drodze kontaktów seksualnych (penetracyjnych, nie-penetracyjnych, analnych czy oralnych) oraz kontaktów skórnych, a w bardzo rzadkich przypadkach także w wyniku zakażenia okołoporodowego u dzieci. Z danych statystycznych wynika, że ok. 75% aktywnych seksualnie osób na pewnym etapie swojego życia ulega zakażeniu wirusem HPV. Najczęściej infekcja obserwowana jest u osób dopiero rozpoczynających życie płciowe, czyli w wieku 15-25 lat.

W większości zakażeń (80-90% przypadków), po ok. 2-3 lat od pojawienia się infekcji, dochodzi do samoistnej regresji zakażenia i eliminacji wirusa przez układ immunologiczny. Mamy wtedy do czynienia z formą przejściową zakażenia. Jednakże zakażenie HPV może też występować w formie przewlekłej, trwającej kilka miesięcy lub nawet lat, co dotyczy aż 10-20% kobiet. Infekcja przetrwała połączona z występowaniem innych czynników środowiskowych czy genetycznych prowadzi do rozwoju nieprawidłowych zmian komórkowych (np. zmian neoplastycznych szyjki macicy, określanych jako CIN) i w konsekwencji do raka.

Współistnienie stanów zapalnych w obrębie narządu rodnego, jak również czynniki drażniące ułatwiają zarówno wniknięcie, jak i namnażanie się wirusa. Wirus HPV może występować w formie utajonej (latentnej), czyli nie dającej żadnych objawów zewnętrznych ani nawet podejrzeń w badaniu cytolo-

gicznym oraz w formie klinicznie jawnej, czyli objawowej (widoczne są wtedy brodawki, kłykciny). Przy istniejącym zakażeniu HPV ryzyko rozwoju raka szyjki macicy dodatkowo zwiększają m.in. takie czynniki jak dłużej (5-10 lat) antykoncepcja hormonalna, palenie tytoniu lub inne zakażenia przenoszone drogą płciową.

### Diagnostyka infekcji HPV

Dzięki postępowi, jaki dokonał się w ostatnich latach w biologii molekularnej możliwa jest bardzo precyzyjna diagnostyka infekcji HPV u ludzi. Jako uzupełnienie badań cytologicznych testy HPV nie tylko znacznie zwiększają skuteczność profilaktyki i wczesnego wykrywania zmian chorobowych szyjki macicy predysponujących do rozwoju raka, ale także pozwalają na określenie ryzyka rozwoju nowotworu i podjęcie bardziej celowanego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u poszczególnych pacjentek.

Przewaga stosowania testów HPV polega na ich bardzo dużej czułości, powtarzalności wyników i braku subiektywności występującej przy cytologii, kolposkopii czy histopatologii. Negatywny wynik testu HPV ma też większą wartość predykcyjną niż wynik cytologii i świadczy o braku ryzyka rozwoju zmian przednowotworowych szyjki macicy.

### Zalecenia do wykonywania testów HPV

Wykonanie testu HPV jest szczególnie zalecane w przypadku nieprawidłowego wyniku cytologii (ASCUS, LSIL) u kobiet po 30. r.ż. Wykrycie HPV wysokoonkogennego u takich pacjentek jest wskazaniem do wykonania kolposkopii lub pobrania wycinka do oceny histopatologicznej, gdyż jest to grupa kobiet z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy.

Zaleca się także wykonywanie testów HPV w grupie pacjentek, które były leczone z powodu zmian dysplastycznych CIN lub miały w wywiadzie nieprawidłowe cytologie i ujemny wynik badania kolposkopowego/biopsji celowanej – w celu przewidzenia u nich regresji lub nawrotu choroby.

### Zastosowanie testu mRNA HPV

Test pozwala na diagnostykę infekcji przetrwałych i wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju zmian nowotworowych dzięki możliwości wykrywania aktywności onkogenów E6/E7 wirusa HPV. Badanie mRNA mogłoby służyć jako test selekcyjny dla pacjentek z wynikiem cytologicznym ASCUS/LSIL, które miałyby dodatni wynik testu na obecność mRNA, przed skierowaniem ich na badanie kolposkopowe bądź biopsję. Test mRNA HPV cechuje się najwyższą wartością diagnostyczną i prognostyczną w wykrywaniu stanów chorobowych predysponujących do rozwoju raka szyjki macicy niezależnie od wieku pacjentki [10,11,12,13,14,15].

### Rak jajnika

Rak jajnika zajmuje czwarte miejsce według częstości zgonów na nowotwory wśród kobiet na świecie. Główną przyczyną umieralności z powodu nowotworów jajnika jest bezobjawowy przebieg aż do późnych stadiów zaawansowania oraz brak metod wczesnego wykrywania choroby. Z tego powodu 70-75% raka jajnika wykrywa się w późnym stadium. Jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, notującym najniższy wskaźnik przeżycia 5-letniego ze względu na brak charakterystycznych objawów i umiejscowienie anatomiczne.

W Polsce nowotwory jajnika stanowią ok. 5% zachorowań na nowotwory i 6% zgonów nowotworowych u kobiet. Nowotwory jajnika rozpoznaje się co roku u ponad 3200 kobiet.

Liczba zgonów spowodowanych nowotworami jajnika wynosi prawie 2500. Nowotwory jajnika są jedynym rakiem w obrębie narządów płciowych występującym u dzieci – co roku notuje się w Polsce 6-8 nowych zachorowań przed 15. r.ż.

Największą liczbę zachorowań na nowotwory jajnika obserwuje się między 50. a 59. r.ż. Ponad 60% zachorowań i prawie 50% zgonów na nowotwory jajnika przypada przed osiągnięciem 65. r.ż. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka jajnika wzrasta po 35. r.ż., a począwszy od szóstej dekady życia częstość występowania tego nowotworu zmniejsza się. Wskaźnik przeżyć 5-letnich dla raka jajnika wynosi w Polsce 42% [2, 16].

Sugeruje się, że jednoczesne oznaczenie markerów Ca 125 i HE4 pozwala na wykrycie raka jajnika we wczesnym okresie zaawansowania choroby w większej grupie kobiet, co w istotny sposób może wpłynąć na wydłużenie wskaźnika przeżycia, a nawet całkowite wyleczenie [17].

## CA 125

CA 125 jest mucynopodobnym, wysokocząsteczkowym (200-1000 kDa) kompleksem glikoprotein błon komórkowych wykrywanym u ponad 80% kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem nabłonkowym jajnika. Antygen CA 125 występuje na powierzchni wielu komórek nabłonkowych oraz w krwiobiegu w przypadku różnych nowotworów złośliwych i stanów niezłośliwych. Jego obecność wykryto w płynie owodniowym, endometrium, kanale szyjki macicy i w nabłonku jajowodów. Wytwarzany jest w komórkach wyścielających jamy ciała płodu, nabłonka opłucnej, osierdzia, otrzewnej, endometrium, śluzówki macicy i jajowodów.

W nowotworach podwyższone stężenie CA 125 stwierdza się zazwyczaj u chorych:

- z nabłonkowym nowotworem jajnika (80-85%), mniej niż połowa w stadium I zaawansowania klinicznego;
- z gruczolakorakiem w stadiach zaawansowanych;
- w raku piersi, nowotworach przewodu pokarmowego, trzonu macicy i w raku płuc.

W chorobach nienowotworowych podwyższone stężenie stwierdza się u chorych z endometriozą, ostrym stanem w zapaleniu trzustki, marskością wątroby, w chorobach zapalnych narządów miednicy u kobiet, w zapaleniu otrzewnej, torbielach jajników, stanach zapalnych szyjki macicy i przewodu pokarmowego, a także w ciąży i podczas menstruacji.

U zdrowych kobiet stężenie CA 125 nie przekracza 35 U/ml, a z wiekiem obserwuje się tendencje do niższych wartości antygeny. U kobiet po menopauzie stężenie z reguły nie przekracza 30 U/ml. Według danych European Group of Tumor Markers (EGTM) u 80% kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika poziom antygeny CA 125 przekracza wartość 35 U/ml, w tym tylko u 50-60% w stadium I choroby, u 80-90% w stadium II i u ponad 90% w stadium III-IV. Szacuje się, że czułość diagnostyczna oznaczeń CA 125 u chorych na raka jajnika mieści się w zakresie 70-80%, przy swoistości ok. 40%.

Oznaczenie CA 125 nie jest rekomendowane jako badanie przesiewowe u kobiet bez objawów klinicznych i bez ryzyka dziedzicznego ze względu na brak odpowiedniej czułości we wczesnym okresie choroby i swoistości, w szczególności u kobiet przed menopauzą. U kobiet z obciążeniem rodzinnym wykonanie raz do roku oznaczenia CA 125 wraz z przezpochwowym USG jest zaleca-



ne przez EGTM, ale nie ma danych świadczących o tym, czy takie postępowanie wiąże się ze zmniejszeniem umieralności.

Obecnie podstawowym zalecanym zastosowaniem antygenu CA 125 w procesie diagnostycznym jest monitorowanie leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika. Istnieje korelacja między stężeniem markera a masą guza. Całkowitą remisję można stwierdzić, jeżeli po zakończeniu chemioterapii wartości antygenu nie przekraczają 15 U/ml [4,5,7,17,18,19].

## HE4

HE4 (WAP, *way-acidic protein, four-disulfide core domain 2*), glikoproteina będąca prekursorem ludzkiego białka komórek nabłonkowych najądrza (czwarta podfrakcja), jest nowym potencjalnym markerem raka jajnika. Należy do rodziny odpornych na temperaturę matych, kwaśnych białek serwatkowych, będących inhibitorami proteaz. Antygen zbudowany jest z motywów określanych jako WAP, składających się z czterech dwusiarczkowych łańcuchów białkowych. Rola HE4 nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie bierze udział w procesach spermatogenezy u mężczyzn, choć podobne stężenia u obu płci pozwalają wysnuć hipotezę o innej jego roli w organizmie. Obecność HE4 wykryto w nabłonku najądrzy, górnych dróg oddechowych, śluzówce nosa i jamy ustnej, jelita grubego, jajowodów, endometrium, nerek, płuc, gruczołu krokowego. Stężenie HE4 fizjologicznie wzrasta wraz z wiekiem. Wyższe stężenia obserwuje się także u kobiet palących papierosy. Wykazano, że antygen HE4 rośnie u pacjentek z niewydolnością nerek, ponieważ HE4 usuwany jest z organizmu drogą filtracji kłębkowej [9, 20].

Wzmogłą ekspresję stwierdza się często w nowotworach nabłonkowych jajnika oraz

w innych nowotworach, np. jelita grubego, piersi, nerek, płuc. W tkance raka endometrioidalnego podwyższona ekspresja antygenu HE4 występuje w 100% przypadków, raka surowiczego w 93%, natomiast nie wykrywa się antygenu w rakach śluzowych. Antygen HE4 charakteryzuje się najwyższą czułością i swoistością diagnostyczną (72,9% i 95%) w wykrywaniu raka jajnika we wczesnym stadium choroby jako pojedyncze badanie.

Stężenie antygenu HE4 nie wzrasta u kobiet chorych na endometriozę, w przeciwieństwie do powszechnie podwyższonych wartości CA 125 w tej grupie pacjentek. W stanach zapalnych dróg rodnych, niezłośliwych nowotworach jajników, znacznie częściej obserwuje się podwyższone wartości antygenu CA 125 aniżeli HE4. Wykazano także, że prawidłowy poziom HE4 przy podwyższonych wartościach CA 125 u kobiet z obecnym guzem wewnątrzmiędniczym wyklucza w 98% przypadków postać złośliwą nowotworu. W przeciwieństwie do Ca 125 nie wykazano także, aby stan hormonalny kobiety znacząco wpływał na poziom HE4. Z tego powodu oznaczeniom HE4 przypisuje się istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej zmian złośliwych i niezłośliwych w jajnikach, szczególnie w grupie kobiet przed menopauzą.

Wydaje się też możliwe wykorzystanie antygenu HE4 do monitorowania chemioterapii i wczesnego wykrywania wznowy raka jajnika [20,21,22].

## Algorytm ROMA

W diagnostyce wczesnych postaci raka jajnika szczególnie interesujący wydaje się algorytm ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), wyliczany na podstawie stężeń CA 125 i HE4 oraz z uwzględnieniem statusu menopauzalnego kobiety. Na jego podstawie można zaklasyfi-



kować kobiety do wysokiej lub niskiej grupy ryzyka rozwoju raka jajnika. Algorytm ROMA nie jest zalecany do diagnostyki kobiet poniżej 18. r.ż, wcześniej leczonych na nowotwór lub aktualnie poddawanych chemioterapii.

Algorytm ROMA jest wyliczany na podstawie wzoru:

Wyliczanie wskaźnika predyktywnego (PI):

przed menopauzą

$$PI = -12 + 2,38 * LN[HE4] + 0,0626 * LN[CA125]$$

po menopauzie

$$PI = -8,09 + 1,04 * LN[HE4] + 0,732 * LN[CA125]$$

Wyliczanie wartości ROMA:

$$ROMA \% = \frac{\text{oczekiwane (PI)}}{[1 + \exp(PI)]} * 100$$

$$\text{oczekiwane (PI)} = e^{PI}$$

LN – logarytm naturalny; exp – funkcja wykładnicza; e – podstawa logarytmu naturalnego.

Ocena ryzyka zachorowania na raka jajnika oparta jest na interpretacji ROMA w zależności od wieku kobiety.

#### **Kobiety przed menopauzą**

Wartość ROMA  $\geq 11,4\%$  = wysokie ryzyko wystąpienia raka jajnika

Wartość ROMA  $< 11,4\%$  = niskie ryzyko wystąpienia raka jajnika

#### **Kobiety po menopauzie**

Wartość ROMA  $\geq 29,9\%$  = wysokie ryzyko wystąpienia raka jajnika

Wartość ROMA  $< 29,9\%$  = niskie ryzyko wystąpienia raka jajnika

Badania przeprowadzone w grupie 472 kobiet obciążonych niewielkim ryzykiem raka pokazały, że czułość wskaźnika ROMA jest na poziomie 92,3%, a swoistość 76,0% u pacjentek ze statusem pomenopauzalnym, natomiast czułość osiąga 100% przy swoistości 74,2% wśród kobiet przed menopauzą. Bez podziału pacjentek na grupy pod względem stanu hormonalnego, czułość i swoistość wy-

nosi odpowiednio 93,8% i 74,9%, przy wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej wynoszącej 99,0%. Tym samym łącząc ze sobą zalety markerów CA 125 i HE4, uzyskano test o wyższej użyteczności diagnostycznej w stosunku do testów oznaczanych oddzielnie [20,21,22,23].

### ■ Nowotwory zarodkowe jądra

Nowotwory jądra są w populacji stosunkowo rzadkim schorzeniem, jednak wśród młodych mężczyzn (między 15. a 40. r.ż.) są najczęstszym nowotworem złośliwym. Na tę grupę wiekową przypada w Polsce 75% zachorowań. Kolejny wzrost zachorowań dotyczy mężczyzn pomiędzy 60. a 70. r.ż.

Co roku nowotwory jądra rozpoznawane są u ok. 900 mężczyzn. Nowotwory złośliwe jądra stanowią poniżej 1,5% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 0,25% zgonów nowotworowych. Liczba zachorowań ponad 7-krotnie przewyższa liczbę zgonów, co wynika z bardzo dobrego rokowania w przypadku tego nowotworu – w Polsce prawie 88% pacjentów przeżywa 5 lat od diagnozy. Świadczy to o poprawie wyników leczenia, co jest efektem wprowadzenia skutecznych metod diagnostycznych (rozpowszechnienie USG) oraz terapeutycznych [1,4,5,8].

Wśród czynników ryzyka należy wymienić: wnetrostwo, tj. nieprawidłową, bo poza workiem mosznowym, lokalizację jądra (gdzie ryzyko związane z tą chorobą szacowane jest na ok. 10 %), przepuklinę pachwinową, wodniak i zanik jądra oraz bezpłodność.

Według klasyfikacji WHO oraz Mostofiego wyróżnia się dwa podstawowe typy histologiczne: nasieniaki (36%) i nienasieniaki (64%), w tym raka zarodkowego i jego szczególną postać rozwijającą się z pęcherzyka żółtkowego, potworniaka złośliwego i dojrze-

tego, kosmówczaka oraz postaci mieszane. Podstawową metodą diagnostyczną jest badanie ultrasonograficzne, a rozpoznanie dokonuje się na podstawie badania histopatologicznego usuniętego jądra [5,8].

Istotną rolę dla rozpoznania, różnicowania, rokowania, oceny stadium zaawansowania, wykrywania nawrotu choroby w nowotworach zarodkowych jądra ma oznaczenie trzech markerów: AFP, beta-hCG, LDH. Ekspresja tych markerów znacząco różni się w zależności od typu histopatologicznego raka. Zgodnie z zaleceniami ekspertów w zależności od poziomu markerów podejmowane są decyzje dotyczące terapii. Podwyższone stężenie AFP wskazuje na nowotwory nienasieniakowate, wzrost stężenia hCG i LDH przy prawidłowym poziomie AFP przemawia za nasieniakami. Obowiązkowe jest oznaczenie tych markerów przed rozpoczęciem leczenia. Słaba dynamika spadku stężenia markerów w trakcie chemioterapii sugeruje złe rokowanie i podjęcie bardziej agresywnych schematów leczenia. Oznaczenia markerów nowotworowych wraz z badaniem lekarskim i tomografią komputerową powinny być prowadzone przez okres co najmniej 5 lat od rozpoznania [4,5].

### Alfa-fetoproteina AFP

AFP jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 65-71 kDa. W składzie aminokwasowym oraz strukturze cząsteczki podobna jest do albumin, wykazuje jednak odrębne właściwości immunologiczne. Synteza AFP odbywa się w wątrobie, przewodzie pokarmowym i woreczku żółtkowym płodu. Uwalniana do krążenia płodu, maksymalne stężenie osiąga w 12.-13. tygodniu ciąży. Antygen przenika przez łożysko do krwiobiegu matki, maksymalne stężenie jest wykrywane pomiędzy 32.

a 36. tygodniem ciąży. W płynie owodniowym najwyższe stężenia obserwuje się w I tryestrze ciąży. Funkcja fizjologiczna AFP nie jest do końca poznana.

Oznaczanie AFP znajduje zastosowanie:

I. W badaniach przesiewowych kobiet ciężarnych. Umożliwia wykrycie wad cewy nerwowej i ścian komór mózgowych, zaburzeń chromosomalnych (zwłaszcza przy podejrzeniu zespołu Downa oraz u dzieci z niską masą urodzeniową). Oznaczenie AFP w surowicy kobiety ciężarnej lub w płynie owodniowym należy przeprowadzić między 14. a 18. tygodniem ciąży. Niskie stężenie AFP we krwi matki koreluje ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu Downa.

**Uwaga:** U kobiet chorujących na cukrzycę typu 1 poziom AFP jest od 20 do 40% niższy w porównaniu do kobiet zdrowych

II. W nowotworach podwyższone stężenie AFP stwierdza się zazwyczaj u chorych:

- z nienasieniakowatymi nowotworami zarodkowymi jądra, jajnika lub innymi;
- z pierwotnym rakiem wątroby (ok. 90%);
- z wątrobiakiem zarodkowym (u dzieci, rzadko u dorosłych);
- z rakiem żołądka;
- z rakiem jelita grubego;
- u ok. 5-15% chorych z przerzutami do wątroby nowotworów o innej lokalizacji narządowej zmiany pierwotnej (stężenia zazwyczaj nie przekraczają 80 U/ml).

III. W chorobach nienowotworowych podwyższone stężenie (rzadko przekraczające 400 U/ml) stwierdza się u chorych: z marskością wątroby, ostrym wirusowym zapaleniem oraz przewlekłym zapaleniem wątroby, alkoholowo-

wym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, hemochromatozą, niedrożnością dróg żółciowych, chorobą alkoholową wątroby, przewłokłą niewydolnością nerek, w ataksji-teleangiektazji, dziedzicznej tyrozinemii.

AFP jest podwyższone u blisko 79% chorych na nienasieniakowate nowotwory zarodkowe jądra w I stadium zaawansowania, w tym u 44% towarzyszy temu dodatkowo wzrost hCG. U ok. 9% chorych AFP jest prawidłowe, a podwyższone hCG. Nie obserwuje się natomiast podwyższonych stężeń AFP u chorych z nasieniakami [4,5,6].

### **Gonadotropina kosmówkowa (beta-hCG)**

To sialoglikoproteina o masie cząsteczkowej 46 kDa. Zbudowana jest z dwóch podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ . Podjednostka  $\alpha$  jest prawie identyczna z podjednostką  $\alpha$  wszystkich hormonów glikoproteinowych (LH, FSH i TSH), natomiast podjednostka  $\beta$  jest charakterystyczna wyłącznie dla hCG. Gonadotropina jest produkowana u kobiet w syncytiotrofoblastyce łożyska i uwalniana do krążenia pulsacyjnie. Ponadto w śladowych ilościach hormon jest wytwarzany przez komórki gonadotropowe przedniego płata przysadki. Rola fizjologiczna hCG to m.in. utrzymanie ciała żółtego i przekształcenie w ciało ciążowe, regulacja wydzielania hormonów nadnerczy, testosteronu, estrogenów u płodu.

W diagnostyce onkologicznej podwyższone stężenie hCG w surowicy stwierdza się zazwyczaj u chorych z nowotworami z komórek rozrodczych: nasieniaki oraz nienasieniaki, U 30% chorych z nasieniakiem hCG jest podwyższone, ale nie przekracza wartości 300 U/ml. U 44% chorych na nienasieniakowate nowotwory zarodkowe jądra hCG (razem z AFP) może narastać już w I stadium zaawan-

sowania, uzyskując wartości wyższe od 1000 U/ml. U 9% chorych z nowotworami nienasieniakowatymi wybiórczo jest podwyższone tylko hCG (prawidłowe AFP). W kosmówczaku poziom hCG narasta u niemal 100% chorych i często wynosi ponad 10 000 U/ml. hCG może być także podwyższone w raku jelita grubego, płuc, jajnika i piersi. W diagnostyce nowotworów rekomendowane jest oznaczanie wolnej podjednostki beta (free  $\beta$ hCG).

W chorobach nienowotworowych nieznacznie podwyższone stężenie stwierdza się u chorych z ciążą pozamaciczną i gruczolakiem przysadki.

U chorych monitorowanych nie należy porównywać wartości hCG uzyskanych różnymi metodami, gdyż może prowadzić to do błędnej interpretacji wyników [4,5,24].

### **Dehydrogenaza mleczanowa (LDH, LD)**

Dehydrogenaza mleczanowa należy do grupy enzymów wskaźnikowych. Na podstawie zmian aktywności tych enzymów w surowicy krwi można wnioskować o stopniu uszkodzenia komórek. Jest enzymem cytoplazmatycznym występującym powszechnie w tkankach ustroju. Najwyższe aktywności LDH stwierdzono w nerkach, wątrobie, sercu, mięśniach szkieletowych, mózgu, trzustce, płucach oraz krwinkach czerwonych, leukocytach i trombocytach. Dehydrogenaza mleczanowa jest tetramerem zbudowanym z podjednostek H i M. Enzym występuje w pięciu izoformach: LDH1 i LDH2 (mięsień sercowy, nerki, eryocyty), LDH3 (płuca, trzustka, płytki krwi, tkanka limfatyczna, nowotwory), LDH4 i LDH5 (wątroba, mięśnie szkieletowe, nowotwory). Rzadko mogą pojawić się jeszcze dwa izoenzymy – LDH-X (LDH-C) wykrywane u dorosłych osób zdrowych oraz LDH6 w chorobach terminalnych.

Oznaczanie dehydrogenazy mleczanowej ma największą wartość diagnostyczną w chorobach wątroby, zawale mięśnia sercowego, nowotworach. Ze względu jednak na powszechne występowanie w komórkach jej swoistość narządowa jest niewielka. Podwyższone aktywności LDH fizjologicznie są obserwowane u kobiet w ciąży, noworodków, po intensywnym wysiłku fizycznym. Wartości patologiczne występują w zawale mięśnia sercowego, chorobach wątroby, uszkodzeniu mięśni szkieletowych, niedokrwistości hemolitycznej, niedokrwistości makrocytowej, ostrym zapaleniu trzustki, zapaleniu płuc.

LDH jest jednym z trzech markerów (obok AFP i hCG) zalecanym przy rozpoznaniu, monitorowaniu i rokowaniu w nowotworach zardkowych jądra. Jej aktywność jest podwyższona u 40-60% chorych z nasieniakami. Towarzyszy temu podwyższone stężenie hCG (ok. 30% chorych) i prawidłowe stężenie AFP [4,7,18,19,25].

### ■ Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego jest drugim (po raku płuc) pod względem częstości zachorowań nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce. Liczba zgonów spowodowanych nowotworami gruczołu krokowego stanowi 7,5% zgonów nowotworowych.

Czynniki ryzyka nowotworu gruczołu krokowego nie są jeszcze do końca wyjaśnione, natomiast najważniejszym i niezależnym czynnikiem jest wiek. Współczynnik zachorowalności na raka prostaty wzrasta wraz z wiekiem, począwszy od 50. r.ż., a ok. 75% zachorowań występuje po 65. r.ż. Nowotwór ten rzadko występuje u mężczyzn przed 45. r.ż. Ok. 88% zgonów z powodu nowotworów gruczołu krokowego dotyczy osób po 65. r.ż., zgon przed 45. r.ż. są bardzo rzadkie [1,5,8].

Do czynników ryzyka zalicza się także obciążenia rodzinne, czyli występowanie raka u najbliższych krewnych, oraz stężenia androgenów i testosteronu. U kastratów i mężczyzn z niewydolnością przysadki bardzo rzadko występuje rak prostaty. Wśród czynników środowiskowych wymienia się także dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce. [5]

Podstawową metodą diagnostyczną jest badanie przezodbytnicze (DRE – *digital rectal examination*), którego dokładność diagnostyczna jest oceniana tylko na 40%. Decydujące znaczenie dla rozpoznania ma wynik badania mikroskopowego materiału biologicznego uzyskanego metodą biopsji wykonanej pod kontrolą ultrasonografii transrektalnej (TRUS) [2,5].

W diagnostyce laboratoryjnej pierwszym markerem przydatnym w diagnostyce raka prostaty była fosfataza kwaśna i jej izoenzym pochodzący z prostaty (PAP). Podwyższone stężenie PAP obserwuje się jednak dopiero w zaawansowanych stadiach choroby i ma ograniczoną przydatność w wykrywaniu nowotworów nieprzekraczających torebki gruczołu. Przełomem w diagnostyce laboratoryjnej było wyizolowanie z tkanki gruczołu krokowego antygenu sterczowego PSA (*specific prostatic antigen*) [5].

### Antygen swoisty dla stercza (PSA)

PSA jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 33-34 kDa, wykazującą aktywność enzymatyczną proteazy serynowej należącej do rodziny gruczołowych kalikrein. Synteza PSA zachodzi niemal wyłącznie w komórkach nabłonkowych stercza. W niewielkich ilościach PSA może być produkowany w gruczołach okołocewkowych i przyusznych zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Rolą fizjologiczną PSA jest udział w procesie upłynniania nasienia. Głów-

ną formą PSA w krążeniu jest połączenie z alfa1-antychymotrypsyną (immunoreaktywna forma PSA, PSA-ACT), stanowiącą 55-95% całkowitego PSA. Inny kompleks, z alfa2-makroglobuliną – głównym inhibitorem PSA, jest niewykrywany w żadnym z dostępnych testów diagnostycznych ze względu na blokowanie dostępu do determinant antygenowych na powierzchni cząsteczki antygeny. Od 5 do 40% PSA w formie enzymatycznie nieaktywnej występuje w osoczu jako wolne PSA.

Stężenie PSA narasta wraz z wiekiem, a mężczyźni rasy białej mają wyższe wartości niż mężczyźni pozostałych ras. PSA narasta także po jeździe na rowerze, cewnikowaniu, badaniu przezodbytniczym, po masażu stercza i ejakulacji. Po resekcji przezcewkowej stercza i po biopsji stercza zaleca się odczekanie co najmniej 6 tygodni przed wykonaniem oznaczenia PSA. Ponadto inhibitory 5-reduktazy stosowane w leczeniu gruczolaka stercza mogą nawet o 50% obniżyć poziom antygeny.

Oznaczanie antygeny jest często wykonywane jako badanie przesiewowe w kierunku raka prostaty u mężczyzn po 50. r.ż. lub u młodszych w przypadku obciążającego wywiadu rodzinnego i występowania innych czynników ryzyka raka. Obserwuje się silną korelację pomiędzy zmianami stężeń PSA w osoczu a uszkodzeniami struktury narządowej prostaty. Ta zależność pozwoliła na włączenie oznaczania PSA do panelu badań w diagnostyce raka prostaty. Ponadto u chorych z rozpoznany rakiem niskie wartości w 98% wykluczają przerzuty do kości, natomiast wysokie (powyżej 80 ng/ml) w 90% pokrywają się ze zmianami w układzie kostnym.

W chorobach nienowotworowych nieznacznie podwyższone stężenie stwierdza się u chorych:

- z łagodnym rozrostem gruczolaka krokowego (gruczolakiem stercza),
- z ostrym i przewlekłym zapaleniem gruczolaka krokowego,
- z zatrzymaniem moczu [4,26,27].

### Antygen swoisty dla stercza – frakcja wolna (PSA wolny)

Dla różnicowania (zależnie od wieku) pomiędzy rakiem prostaty a łagodnym rozrostem prostaty wykorzystuje się, poza oznaczeniem PSA, także oznaczenie jego formy wolnej fPSA. U chorych z łagodnym rozrostem obserwuje się wyższe poziomy fPSA, a w raku zazwyczaj wysokie wartości PSA-ACT. Oznaczenie obu postaci antygeny ma dwojakie znaczenie: zwiększa czułość oznaczeń u młodych mężczyzn, pomagając wykryć wcześniej nowotwór, oraz zwiększa swoistość u mężczyzn starszych, redukując potrzebę wykonania biopsji prostaty.

Wyniki fPSA przedstawia się jako procent w stosunku do PSA całkowitego (fPSA/tPSA). Wskaźnik okazał się bardzo użyteczny w ocenie wyników PSA mieszczących się w zakresie 2-10 ng/ml.

1. Wartość > 25% fPSA pozwala na wykluczenie raka prostaty z prawdopodobieństwem 90%. Wynik powyżej 25% występuje u większości pacjentów z łagodnym rozrostem gruczolaka.
2. Wartość fPSA < 10% z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na ryzyko raka stercza i jest wskazaniem do wykonania biopsji.
3. Wartość fPSA pomiędzy 10 a 25%, tzw. szara strefa, z prawdopodobieństwem 20% wskazuje na raka stercza.

Oznaczenie wskaźnika jest użytecznym narzędziem, pomocnym w wykrywaniu raka we wczesnych stadiach zaawansowania, nie

znajduje natomiast zastosowania w kontroli chorych po leczeniu, w rokowaniu oraz monitorowaniu terapii.

Wszelkie działania, które prowadzą do wzrostu całkowitego PSA, wpływają na wzrost zarówno wolnej frakcji PSA, jak i odsetkowej zawartości. Inhibitory 5-reduktazy stosowane w leczeniu gruczolaka stercza mogą obniżać poziom PSA całkowitego, nie stwierdzono natomiast istotnych różnic dla odsetkowej zawartości frakcji wolnej PSA [4,5,26,27].

### **PCA3 (*Prostate Cancer Gene 3*)**

PCA3 jest genem, który ulega ekspresji wyłącznie w komórkach gruczolaka krokowego, a w komórkach raka prostaty obserwowana jest jego nadekspresja (wzrost ekspresji 60 do 100 razy w porównaniu z prawidłową tkanką prostaty). PCA3 jest obecnie uważany za najbardziej czuły i swoisty marker raka gruczolaka krokowego. Jego poziom narasta we wczesnej postaci raka prostaty. Może być wykorzystany przy rozpoznaniu, w tym przy wskazaniu do biopsji gruczolaka, w monitorowaniu leczenia raka gruczolaka krokowego. Sugeruje się wykorzystanie oznaczenia PCA3 jako badania przesiewowego u mężczyzn z obciążającym wywiadem rodzinnym. W wielu krajach europejskich oznaczenie PCA3 zostało już wprowadzone do praktyki klinicznej, natomiast w Polsce powszechność oraz dostępność testu jest niewielka.

Badanie wykonuje się z moczu pobranego po przeprowadzeniu masażu prostaty pacjenta. Test PCA3 nie zastępuje badania PSA, nie jest też substytutem dla biopsji. Służy jako badanie pomocnicze przy ocenie konieczności wykonania biopsji i jest postrzegany komplementarnie do PSA. Podwyższony poziom ekspresji PCA3 i PSA oraz jednocześnie negatywna biopsja stanowią jasne wskazanie do ponow-

nej biopsji, natomiast niski poziom ekspresji PCA3 może potwierdzić wynik ujemny biopsji [28,29].

### **Rak nerki**

Rak nerki stanowi 3% wszystkich nowotworów. Statystycznie stanowi szóste miejsce u mężczyzn i dziewiąte u kobiet. Nowotwory nerki wykrywane są najczęściej w 6.-7. dekadzie życia, jednak ze względu na wzrastającą dostępność badań obrazowych (USG, tomografia komputerowa) zwiększa się liczba rozpoznania w młodszych grupach wiekowych. Etiologia raka nerki nie jest jeszcze wyjaśniona. Do czynników ryzyka należą: palenie tytoniu, otyłość i dieta wysokobiałkowa, długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych i odwadniających oraz nadciśnienie tętnicze [1,2,8].

Wczesne objawy raka nerki nie różnią się istotnie od innych dolegliwości i obejmują stany zapalne, kamicę oraz bóle okolicy lędźwiowej. Klasyczną triadę objawów: ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz brzucha spotyka się rzadko – u ok. 10% pacjentów.

Nowotwory złośliwe nerki dzielą się na pierwotne oraz wtórne – najczęstszym z nich jest rak nerkowokomórkowy (RCC), który stanowi ok. 90% wszystkich złośliwych nowotworów nerek, a u dzieci – guz Wilmisa.

Rak nerkowokomórkowy występuje dwa razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Do najczęstszych objawów należą:

- krwimocz, zwykle okresowy, bez bólu,
- ubytek masy ciała,
- osłabienie,
- nadciśnienie tętnicze,
- okresowa gorączka z nocnymi potami,
- niedokrwistość,
- neuromiopia [2,3,8].



## Swoista enolaza neuronowa NSE

NSE jest izoenzymem enolazy – enzymu katalizującego jeden z etapów glikolizy beztlenowej. Enzym jest zbudowany z trzech podjednostek:  $\alpha$ ,  $\beta$  lub  $\gamma$ . Występuje jako homodimer lub heterodimer. Izoforny  $\alpha\gamma$  oraz  $\gamma\gamma$  określane są mianem neuroswoistej enolazy NSE i występują w prawidłowych komórkach nerwowych, neuroendokrynnych komórkach tkanki płucnej, komórkach nabłonka oskrzelowego i nabłonka pęcherzyków płucnych oraz w wywodzących się z nich nowotworach, jak też w płytkach krwi i erytrocytach.

W nowotworach podwyższone stężenie NSE stwierdza się zazwyczaj:

- w drobnokomórkowym raku płuc – marker z wyboru,
- nowotworach płuc o innej histopatologii,
- neuroblastomie,
- glejakach,
- raku rdzeniastym tarczycy,
- nasieniakach,
- przerzutach do mózgu,
- raku nerki.

W chorobach nienowotworowych miernie podwyższone stężenie stwierdza się u chorych: z łagodnymi nowotworami mózgu i płuc, zapaleniem płuc, POCHP, zapaleniem opon mózgowych, niedokrwieniem mózgu, zawałem mózgu, krwiakiem wewnątrzmożgowym, krwotokiem podpajęczynówkowym, urazami głowy, epilepsją organiczną, schizofrenią, chorobą Creutzfelda-Jakoba [5,30,31,32].

## ■ Rak pęcherza moczowego

Rak pęcherza moczowego może występować w każdym wieku, jednak najczęściej spotykany jest u mężczyzn pomiędzy 50. a 60. r. ż. W zestawieniu przyczyn zgonów

u mężczyzn rak ten zajmuje piąte miejsce, a w zestawieniu zachorowalności – miejsce czwarte. Kobiety chorują 3-4 razy rzadziej niż mężczyźni. W ostatnim dziesięcioleciu zauważono istotny wzrost zachorowań na raka pęcherza moczowego. Choroba występuje znacznie częściej u palaczy tytoniu, u osób narażonych zawodowo na czynniki rakotwórcze (np. aminy aromatyczne, barwniki anilinowe) oraz zarażonych pasożytem *Schistosoma haematobium*. W ostatnich latach zwraca się również uwagę na niekontrolowane zakażenia wywołane częstą zmianą partnerów lub partnerek.

Pierwszym objawem choroby nowotworowej jest zazwyczaj bezbolesny, często masywny krwimocz lub obecność skrzepów. Ponadto stwierdza się niecharakterystyczne dolegliwości ze strony układu moczowego (częste oddawanie moczu, dysuria, parcie na mocz, kurcze pęcherza). W zaawansowanych stadiach raka pęcherza moczowego pojawia się ból w okolicy nadłonowej i lędźwiowej, powiększone są węzły chłonne i wykonalny jest guz okolicy nadłonowej oraz obrzęki kończyn.

Podstawowym typem nowotworu jest rak przejściowokomórkowy. Gruczolaki, raki płaskonabłonkowe i mięsaki spotyka się stosunkowo rzadko [2,3,5].

## Badanie moczu

Najprostszym i najtańszym badaniem przesiewowym jest badanie ogólne moczu. Zmianami, które powinny zaniepokoić są krwimocz oraz częste oddawanie moczu w ciągu doby, w tym także w nocy. W zależności od masy guza i miejsca jego lokalizacji może występować także czasowe zatrzymanie moczu. Krwimocz często jest bezbolesny i po jakimś czasie ustępuje, chory o nim zapomi-



na, a po kilku czy kilkunastu miesiącach problem powraca.

Za podstawowe badanie diagnostyczne nadal jest uznawane badanie cytologiczne moczu, którego wynik powinien być wskazaniem do cystoskopii. Swoistość diagnostyczna cytologicznego badania moczu jest wysoka, ale czułość niestety niska. Tym samym przydatność kontroli chorych po leczeniu jest niewielka ze względu na wysoki odsetek błędów fałszywie dodatnich [4,5].

Możliwości diagnostyki biochemicznej są dosyć ograniczone.

### **NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22)**

Jest to białko odgrywające istotną rolę w replikacji i transkrypcji DNA oraz w utrzymaniu kształtu jądra komórkowego i regulacji procesu mitozy, a także oraz w procesach apoptozy. Występuje w niewielkich ilościach w moczu osób zdrowych, a w wysokich stężeniach u chorych cierpiących na raka wywodzącego się z nabłonka przejściowego. NMP-22 jest uważany za czuły marker wczesnego rozpoznania raka pęcherza moczowego i kontroli leczenia. Ekspresja tego białka jest 25-krotnie silniejsza niż w komórkach prawidłowego nabłonka. Czułość badania jest wyższa w przypadkach guzów o większej masie i wyższym stopniu klinicznego zaawansowania oraz złośliwości histologicznej. Stabiej są wykrywane guzy nawrotowe ze względu na ich zwykle mniejszą objętość. Większość badań wskazuje na czułość 47-100% (zwykle 60-70%) i na swoistość rzędu 60-90%.

Oznaczenia NMP22 nie należy wykonywać w przypadku infekcji dróg moczowych, założonego cewnika, kamicy nerkowej, inwazyjnego zabiegu, w okresie 2 tygodni przed badaniem (operacja, cewnikowanie) [5,33,34,35].

### **Podsumowanie**

W ostatnich latach dzięki rozwojowi badań laboratoryjnych i klinicznych oraz wprowadzeniu nowych metod terapeutycznych osiągnięto znaczący postęp w leczeniu najczęstszych nowotworów układu moczowo-płciowego, w tym raka gruczołu krokowego i raka nerki.

Rak szyjki macicy jest jednym z niewielu nowotworów, który można całkowicie wyeliminować dzięki profilaktyce zarówno pierwotnej, jak i wtórnej. Wczesne wykrycie nowotworów układu moczowego daje szansę na osiągnięcie wysokiego odsetka wyleczeń. Niestety, w późniejszych okresach choroby dochodzi do uogólnionego rozsiewu nowotworowego (płuca, kości, wątroba, węzły), a szanse wyleczenia pacjenta istotnie maleją. Dlatego tak ważna jest profilaktyka oraz poszukiwanie testów umożliwiających wczesne rozpoznanie raka. © ®

\*Artykuł „Biomarkery w chorobach nowotworowych. Cz. I. Choroby nowotworowe przewodu pokarmowego” ukazał się w „Gabinecie Prywatnym” w numerze 02/2016.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Red. Stelmach A, Potemski P. PTOK 2013.
2. Podstawy onkologii klinicznej. Red. Meder J. CMKP. Warszawa 2011.
3. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Red. Jassem J, Krzakowski M. Gdańsk 2013.
4. Duffy MJ. Guidelines for the Use of Tumour Markers. Scientific of the Association of Clinical Biochemists in Ireland (ACBI); April 2005.
5. Diagnostyka laboratoryjna. Red. Solnica B. PZWL 2014.
6. Kozak-Michałowska I, Marszałek A. Biomarkery w chorobach nowotworowych. Cz. I. Choroby nowotworowe przewodu pokarmowego. Gabinet Prywatny 2016; 02: 54-66.
7. Neumeister B. i wsp. Poradnik Kliniczny. Diagnostyka laboratoryjna. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner 2003.
8. Onkologia. Podręcznik dla studentów. Red. Kordek R. Via Medica. Gdańsk 2007.
9. Söletormos G, Duffy MJ, Bonfrer H, Othman S, Tholander B, Hyltoft Petersen P, et al. European Group of Tumor Markers (EGTM) Guidelines for Use of Biomarkers in Gynecological Cancer: 2012. Gynecological Cancer 2012.
10. Sikorski M. Zakażenia HPV – współczesne poglądy i praktyka. Wyd. med. Termedia. Poznań 2008.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Corresponding author  
dr n. med. Andrzej Marszałek  
andrzej.marszalek@synevo.pl