

Received: 2006.10.10
Accepted: 2007.02.27
Published: 2007.03.08

Markery nowotworowe przydatne w diagnostyce i monitorowaniu raka endometrium i szyjki macicy

Tumor markers useful in the diagnostics and monitoring of endometrial and cervical cancer

Grażyna Ewa Będowska, Sławomir Ławicki, Maciej Szmitkowski

Zakład Diagnostyki Biochemicznej Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Rak szyjki i rak błony śluzowej trzonu macicy coraz częściej są rozpoznawane, a zachorowalność na te nowotwory stale wzrasta. Markery nowotworowe odgrywają ważną rolę w diagnostyce nowotworów. W diagnostyce raka macicy znalazło zastosowanie wiele markerów, takich jak np. CA 125, SCC-Ag, TPA, TPS, CYFRA 21-1. Poszukuje się ciągle nowych związków chemicznych, przydatnych we wczesnej diagnostyce, monitorowaniu leczenia oraz w wykrywaniu wznowy nowotworów macicy. Prowadzone są więc badania nad wykorzystaniem jako markerów nowotworowych, takich substancji jak cytokiny (np. M-CSF), czy molekularne markery karcynogenezy (np. *K-ras* i *p53*).

Słowa kluczowe:

rak szyjki macicy • rak trzonu macicy • markery nowotworowe

Summary

Tumor markers play an important role in the diagnosis of cancer. Cervical carcinoma and endometrial cancer are the most frequent diseases of the reproductive organs and their morbidity rates are constantly increasing. Many tumor markers may be used in the diagnosis and monitoring of endometrial and cervical carcinoma, for example CA 125, SCC-Ag, TPA, TPS, and CYFRA 21-1. New tumor markers useful in the early diagnosis and in monitoring the treatment and recurrence of the uterine cancer are still being sought. Investigations are underway on such substances as cytokines (e.g. M-CSF) and molecular markers of carcinogenesis (e.g. *K-ras* and *p53*).

Key words:

cervical cancer • endometrial cancer • tumor markers

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/10217.pdf

Word count:

2584

Tables:

2

Figures:

–

References:

51

Adres autorki:

mgr Grażyna Ewa Będowska, Zakład Diagnostyki Biochemicznej AM, ul. Waszyngtona 15, 15-269 Białystok;
e-mail: zdb@amb.edu.pl



NOWOTWORY MACICY

Nowotwory złośliwe w obrębie macicy możemy podzielić ze względu na ich umiejscowienie, tj. rak szyjki macicy i rak błony śluzowej trzonu macicy – rak endometrium (występują najczęściej), oraz nowotwory nienabłonkowe trzonu macicy – mięsaki.

Rak szyjki macicy stanowi około 7,7% nowotworów złośliwych i jest drugim, co do częstości występowania nowotworem złośliwym po raku piersi. Częstość występowania to prawie 35 zachorowań na 100 tys. osób rocznie, najczęściej zachorowań odnotowuje się w grupie wiekowej 40–49 lat i 60–69 lat. Umieralność wynosi około dwóch tysięcy zgonów rocznie [17]. Do najczęstszych nowotworów złośliwych szyjki macicy zaliczany jest rak płaskonabłonkowy (95% chorych), rzadziej rak gruczołowy (około 4%) [17]. Stopień klinicznego zaawansowania raka szyjki macicy i raka endometrium określany jest według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) [6]. Najwyższe odsetki przeżyć pacjentek występują w niskich stopniach zaawansowania raka – w stopniu IA przeżywa prawie 100% leczonych kobiet, 70–90% w stopniu IB, około 70% w IIA, 63% w stopniu IIB, poniżej 20% w stopniach IIIA i IIIB [17,50].

Rak błony śluzowej trzonu macicy (rak endometrium) jest jednym z częściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u starszych kobiet, a zachorowalność na niego stale wzrasta. Prawie 80% pacjentek dotkniętych tą chorobą to kobiety w 6 i 7 dekadzie życia [17]. Obserwuje się również zwiększającą się liczbę młodych kobiet w okresie reprodukcyjnym zapadających na tę chorobę (5-8% chorych). Zachorowalność na raka trzonu macicy jest większa w krajach zamożniejszych, np. w USA (42 na 100 tys. rocznie) i w krajach Europy Zachodniej (34 na 100 tys. rocznie), w Polsce wynosi 10 na 100 tysięcy [17,50]. Do najczęstszych raków trzonu macicy zaliczany jest rak endometrialny (70% pacjentek), a także rak śluzowy, rak jasnokomórkowy (1%), rak płaskonabłonkowy (niezwykle rzadki), rak niezróżnicowany. Pięcioletnie przeżycie chorych jest największe w I stopniu zaawansowania nowotworu (73–95% chorych), w II 50–65%, w III 20–40%, natomiast w IV stopniu 5 lat przeżywa poniżej 9% pacjentek [17,50].

MARKERY W DIAGNOSTYCE NOWOTWORÓW MACICY

Markerem nowotworowym nazywamy substancję wielkocząsteczkową, najczęściej białko z komponentą węglowodanową lub lipidową, albo glikolipid, która bez względu na spełnianie funkcje (enzym, hormon, biologicznie nieczynna), jest wytwarzana albo wyłącznie w komórkach nowotworowych, albo i w komórkach nowotworowych, jak i w komórkach prawidłowych, jeżeli tylko jej wytwarzanie w nowotworze jest znacząco większe od wytwarzania w komórce prawidłowej [42].

Markery nowotworowe wykazują przydatność w poszczególnych etapach procesu diagnostycznego nowotworów macicy, tj. w wykrywaniu, lokalizowaniu zmian nowotworowych (poprzez podanie znakowanego przeciwciała o dużej swoistości i powinowactwie do wybranego markera na powierzchni komórki nowotworowej), określeniu stopnia zaawansowania, monitorowaniu leczenia i wczesnym wykry-

ciu wznowy po zastosowanym leczeniu (zwłaszcza w fazie jej operacyjności po zabiegu uznanym za doszczętny) [22]. Markery nowotworowe odzwierciedlają 3 ważne zjawiska toczące się w komórkach nowotworowych: proliferację, różnicowanie i obumieranie tych komórek. Markerem proliferacji jest np. tkankowy swoisty antygen polipeptydowy (tissue polypeptide specific antigen – TPS). Do grupy markerów różnicowania należy większość markerów nowotworowych, np: alfafetoproteina (alfafetoprotein – AFP), CA 15-3, CA 125, CA 19-9, antygen karcynoembrionalny (carcinoembrionic antigen – CEA), ludzka gonadotropina kosmówkowa (human chorionic gonadotropin – hCG), swoisty antygen gruczołu krokowego (prostate specific antigen – PSA) – stężenia tych markerów są funkcją szybkości podziałów komórek i zależą od masy żywych komórek nowotworowych. Do grupy markerów obumierania należą m.in. tkankowy antygen polipeptydowy (tissue polypeptide antigen – TPA), oraz różnorodne rozpuszczalne fragmenty cytokeratyn (CK), np. CYFRA 21-1. Obumieranie komórek może się odbywać w dwojaki sposób: w procesie apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki), lub martwicy, co powoduje pojawienie się rozpuszczalnych, uwalnianych przez nowotwór produktów rozpadu komórki.

W diagnostyce nowotworów macicy mają zastosowanie klasyczne markery nowotworowe, np. CA 125 lub antygen raka płaskonabłonkowego (squamous cell carcinoma antigen – SCC-Ag), trwają również badania nad wykorzystaniem cytokin oraz molekularnych markerów karcynogenezy, co przedstawiono w tabeli 1.

CA 125

CA 125 zaliczany jest do markerów różnicowania. U zdrowych kobiet stężenie tego antygenu nie przekracza 35 U/ml i zależy od stanu hormonalnego [51]. Największą przydatność CA 125 wykazuje w diagnostyce raka jajnika, jednak obserwacje kliniczne potwierdziły również jego dużą użyteczność w guzach złośliwych płuc, trzustki, wątroby, jelita grubego, a także macicy [41,48]. Wykazano, iż stężenie CA 125 wzrasta w raku gruczołowym szyjki macicy i koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu i odsetkiem pięcioletniego przeżycia, a także możliwością wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych [7].

Bender i wsp. [5] oceniali znaczenie prognostyczne CA 125 w raku szyjki macicy. Przebadano grupę 73 pacjentek (93% – rak gruczołowy, 7% – rak płaskonabłonkowy). Stężenie odcinające CA 125 określono na poziomie 30 U/ml. Podwyższone stężenia CA 125 odnotowano u 33% pacjentek, co było istotnie związane ze stopniem zaawansowania (FIGO>IIA), stopniem histologicznym złośliwości guza (G2 i G3), wielkością guza (powyżej 4 cm) i obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Zauważono statystycznie znaczące różnice w przeżywalności w zależności od stężenia CA 125 przed terapią. Średni czas przeżycia wydłużał się znacząco wtedy, gdy poziom tego markera przed terapią nie przekraczał 30 U/ml. Dlatego też CA 125 może być niezależnym wskaźnikiem prognostycznym i rokowniczym w raku szyjki macicy [5].

Ngan i wsp. stwierdzili, iż w raku szyjki macicy podwyższone stężenie CA 125 (powyżej 35 U/ml) jest niezależnym prognostycznie markerem wznowy nowotworu [30].

Tabela 1. Markery przydatne w diagnostyce nowotworów macicy

Rodzaj markera nowotworowego	Rak szyjki macicy	Rak endometrium
Klasyczne	CA 125, SCC-Ag, TPA, TPS, CYFRA 21-1	CA 125
Cytokiny i receptory cytokin	VEGF, TNF- α (sTNF-RI, sTNF-RII), sIL-2Ra, SCF (c-kit), M-CSF (M-CSFR)	TNF- α (sTNF-RI, sTNF-RII), sIL-2Ra, M-CSF (M-CSFR)
Molekularne markery karcynogenezy	SCC mRNA, HPV E6 mRNA, zmutowany gen <i>p53</i> i jego białko <i>p53</i>	zmutowany gen supresorowy <i>p53</i> i jego białko <i>p53</i> , gen <i>K-ras</i>

CA 125 ma zastosowanie również w diagnostyce raka trzonu macicy. Sood i wsp. [37] wykazali, iż stężenia CA 125 przekraczające 65 U/ml były najbardziej znaczącym wskaźnikiem przerzutów nowotworu poza macicę, co wskazuje na przydatność tego markera w diagnostyce raka trzonu macicy. CA 125 może być także użytecznym markerem wznowy raka endometrium. Wykazano, iż wzrost stężenia tego antygenu po leczeniu wyprzedzał średnio o 6 miesięcy pojawienie się klinicznych objawów nawrotu nowotworu [23].

SCC-Ag

Wartość prawidłowa antygenu raka płaskonabłonkowego wynosi poniżej 2,5 ng/ml, należy on do grupy markerów różnicowania. Występuje w dwóch strukturalnych wariantach: SCC-A1 i SCC-A2, oba są kodowane na chromosomie 18q21.3 i są wykrywane w cytosolu komórek nabłonka płaskiego [46]. Białka te są inhibitorami proteinaz serynowych, których zwiększone uwalnianie do surowicy jest sygnałem zmian w aktywności proliferacyjnej komórek nabłonka. W cytosolu zmienionych nowotworowo komórek nabłonka, wykazano ekspresję głównie mRNA dla SCC-A2 [28]. SCC-Ag jest przydatny w określeniu zaawansowania i monitorowaniu leczenia chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, zwłaszcza raka krtani, płuca, przełyku, pochwy i sromu, a także raka płaskonabłonkowego szyjki macicy [15].

Wykazano również, iż SCC-Ag ma znaczenie rokownicze w ocenie czasu przeżycia pacjentek w niskich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy [38]. Przebadano grupę 129 pacjentek z operacyjnym rakiem szyjki macicy. Za punkt odcięcia przyjęto stężenie SCC-Ag równe 3,0 ng/ml, stężenia wyższe w sposób istotny statystycznie odzwierciedlały stopień nacieczenia szyjki ($p < 0,0001$), średnicę guza przekraczającą 4 cm ($p < 0,0001$), wysoki stopień zaawansowania wg FIGO ($p < 0,0001$) oraz zajęcie węzłów chłonnych miednicy mniejszej ($p = 0,001$) co wiązało się ze znamienne gorszym rokowaniem u tych pacjentek. Czas do pojawienia się wznowy nowotworu po leczeniu operacyjnym i długość okresu przeżycia korelowały również z podwyższonymi stężeniami tego antygenu przed leczeniem. Przedoperacyjny poziom SCC-Ag nie wykazywał natomiast związku ze stopniem dojrzałości histologicznej nowotworu. SCC-Ag okazał się także mało przydatnym diagnostycznie we wczesnym wykrywaniu wznowy raka szyjki macicy [38]. Wykazano natomiast, iż łączne oznaczanie SCC-Ag i CA 125 jest bardziej użyteczne w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych niż oznaczanie pojedynczego markera [43].

TPA

Tkankowy antygen polipeptydowy jest cytokeratyną, której stężenie u zdrowych osób wynosi 85–120 U/l. TPA jest uważany za marker procesów obumierania, niezależnie od ich etiologii [18].

Juang i wsp. [13] przeprowadzili badania oceniające przydatność diagnostyczną CEA, TPA i SCC-Ag we wczesnym stadium raka szyjki macicy u 140 pacjentek. Zaobserwowano, iż największą czułość diagnostyczną w wykrywaniu wznowy wykazał SCC-Ag (71,9%), natomiast TPA miał największą swoistość diagnostyczną (95,6%) CEA jako marker wykazał się najmniejszą przydatnością diagnostyczną. Wykazano, iż im mniejsze były stężenia początkowe badanego markera, tym wyższy wskaźnik pięcioletniej przeżywalności, przy czym najwyższy odsetek wynosił 97,8% przy stężeniach TPA nieprzekraczających 111 U/l. Udowodniono, iż TPA jest najlepszym z ocenianych markerów i prognostycznie niezależnym wskaźnikiem rokowniczym. Diagnostyczna użyteczność TPA była większa niż SCC-Ag i CEA u pacjentek, które nie miały typowych czynników ryzyka.

TPS

Tkankowy swoisty antygen polipeptydowy jest markerem proliferacji komórkowej. W surowicy zdrowych osób jego stężenia przyjmują zakres 80–100 U/l [18]. Porównywano przydatność oznaczania markerów, takich jak TPS, SCC-Ag i CEA, w diagnostyce raka szyjki macicy [49]. Największą czułość diagnostyczną w całej grupie badanej wykazał antygen TPS (78,4%), czułość SCC-Ag wynosiła 71,8%, natomiast antygen CEA – tylko 32,4%. Swoistość TPS i SCC-Ag była zbliżona, odpowiednio 97,5 i 96,6%, nieco wyższa od CEA – 90%. Najwyższe dodatnie i ujemne wartości predykcyjne uzyskano również w odniesieniu do antygenu TPS. Znamienne wyższe poziomy TPS ($p < 0,01$) obserwowano u chorych z guzami słabo zróżnicowanymi (G3) i w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego wg FIGO. Zaobserwowano, iż jednoczesne oznaczanie TPS (marker aktywności proliferacyjnej komórek) i SCC-Ag (marker masy nowotworu) pozwala na lepszą ocenę biologicznej agresywności nowotworu i wskazuje na stopień zaawansowania raka szyjki macicy [49].

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 jest rozpuszczalnym w osoczu fragmentem cytokeratyny 19. Należy do grupy markerów obumierania komórek nowotworowych i jest wykorzystywana w diagno-



zowaniu nowotworów o różnym umiejscowieniu narządowym [42], m.in. w raku niedrobnokomórkowym płuca, gdzie należy do markerów najczęściej oznaczanych [34]. Ostatnie badania potwierdzają także rolę tego markera w nowotworach złośliwych głowy i szyi, nowotworach przewodu pokarmowego [29], a także w raku szyjki macicy [18].

Suzuki i wsp. [40] badali diagnostyczne znaczenie CYFRA 21-1 u pacjentek z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy poddanych radioterapii, porównując otrzymane wyniki z SCC-Ag. Przebadano 50 pacjentek w różnych stadiach zaawansowania raka wg FIGO. Za wartość odcinającą dla CYFRA 21-1 przyjęto 3,5 ng/ml. Stężenia CYFRA 21-1 korelowały ze stopniem zaawansowania nowotworu u większości pacjentek, i obniżały się po radioterapii, co może świadczyć o przydatności tego markera w monitorowaniu leczenia. SCC-Ag wykazał się jednak większą czułością diagnostyczną [40].

CYTOKINY I RECEPTORY CYTOKIN

Cytokinami określa się czynniki regulujące funkcje wielu komórek i warunkujące wzajemne oddziaływanie, poprzez aktywację tych komórek lub ich inhibicję [9]. Wykazano, że w przebiegu różnych nowotworów często dochodzi do nadmiernej i niekontrolowanej ekspresji genów cytokin i ich receptorów w komórkach nowotworu, a także do zwiększenia syntezy tych czynników w komórkach narządów objętych procesem nowotworowym, a także do ich wytwarzania bezpośrednio przez komórki nowotworowe [47]. Z tego powodu wśród cytokin poszukuje się markerów przydatnych w diagnostyce różnych nowotworów, w tym – macicy. W diagnostyce nowotworów macicy wykazują zastosowanie m.in.: naczyniowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF), czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor α – TNF- α), rozpuszczalny receptor sIL-2R α , a także cytokiny hematopoetyczne, np. czynnik wzrostowy komórek krwiotwórczych (stem cell factor – SCF) i czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagowych (macrophage – colony stimulating factor – M-CSF).

Aby powstało nowe naczynie krwionośne komórki śródbłonna muszą proliferować, migrować i penetrować podścielisko. Proces ten odbywa się pod wpływem mediatorów angiogenezy, takich jak np. VEGF. Komórki raka mogą wytwarzać VEGF lub inne cytokiny, które przyciągają i aktywują makrofagi, komórki tuczne i neutrofile do wytwarzania czynników angiogenezy i enzymów uwalniających czynniki angiogenezy z macierzy pozakomórkowej. Powstawanie nowych naczyń w guzach litych ułatwia szerzenie się nowotworu i tworzenie przerzutów [26]. Do rodziny naczyniowego czynnika wzrostu należą m.in. łożyskowy czynnik wzrostu (placenta growth factor – PGF) oraz VEGF-B, -C, -D i -E [10]. Stężenie VEGF w surowicy może korelować ze stopniem zaawansowania klinicznego nowotworu w różnego rodzaju guzach litych, np. w raku jelita grubego [19] i raku piersi [11]. Badania Hashimoto i wsp. potwierdziły korelację między ekspresją mRNA dla VEGF-C w próbkach z tkanek guza a przerzutami do węzłów chłonnych w raku szyjki macicy [10]. Ueda i wsp. wykazali, iż ekspresja VEGF-C w tkankach raka szyjki macicy była znaczącym, niezależnym wskaźnikiem złego rokowania u tych pacjentek [45]. Podwyższone

stężenie VEGF w surowicy chorych przed leczeniem raka szyjki macicy było związane z gorszą odpowiedzią na terapię i w krótszym czasie dochodziło do progresji choroby u pacjentek [3].

TNF- α jest wytwarzany przez wiele typów komórek: aktywowane monocyty i makrofagi, limfocyty B i T oraz fibroblasty. Znane są dwa rozpuszczalne receptory TNF- α , tj. sTNF-RI i sTNF-RII. Uważa się, że w większych stężeniach działają jako inhibitory TNF- α , natomiast w małych stabilizują i przedłużają jego działanie [47]. Wykazano, że stężenia tych receptorów są podwyższone w przebiegu różnych nowotworów, m.in. w raku szyjki macicy [1]. Wykazano, iż TNF- α jest wytwarzany przez komórki nowotworowe i może stymulować wzrost różnych nowotworów. Stwierdzono również obecność mRNA tego czynnika w wielu liniach komórkowych różnych nowotworów [25], m.in. w raku piersi [32]. Stężenia TNF- α były podwyższone w surowicy chorych z różnymi nowotworami, również w raku jajnika [27]. Wykazano natomiast większe stężenia TNF- α w surowicy chorych z rakiem gruczołowym endometrium w porównaniu z osobami zdrowymi, a odsetek podwyższonych stężeń tego czynnika wzrastał ze stopniem zaawansowania nowotworu [36].

W diagnostyce nowotworów macicy ma znaczenie tylko rozpuszczalna postać receptora IL-2 (sIL-2R α). Podwyższone stężenia tego receptora stwierdzono w surowicy 50% chorych z rakiem płaskonabłonkowym szyjki macicy i u 83,3% z rakiem gruczołowym szyjki macicy, a także u 51,4% chorych z rakiem endometrium. Wykazano związek stężenia sIL-2R ze stopniem zaawansowania zarówno raka szyjki, jak i trzonu macicy [8]. Cytokiny hematopoetyczne określane są jako hematopoetyczne czynniki wzrostu (hematopoietic growth factors – HGFs) są regulatorami układu krwiotwórczego, stymulując proliferację i różnicowanie odpowiadających im komórek krwiotwórczych, ale mogą one być również czynnikami wydzielanymi przez nowotwór i stymulować wzrost komórek nowotworowych. Obecność receptorów SCF stwierdzono m.in. na powierzchni komórek linii raka jelita grubego [44], a także w raku jajnika i raku szyjki macicy [12]. W tkankach zmienionych nowotworowo stwierdzono zwiększoną ekspresję mRNA zarówno dla SCF, jak i jego receptora (c-kit), a w części badanych guzów wykazano zwiększoną ekspresję obydwu czynników jednocześnie. Ponadto zdolność wytwarzania M-CSF stwierdzono w komórkach nowotworowych np. w raku piersi [24], jajnika [2], gruczołu krokowego [35], a także w nowotworach wywodzących się z endometrium, gdzie wykazano również ekspresję jego receptora (M-CSFR) w tkance guza pierwotnego [14], jak również w guzach przerzutowych [4]. Stężenia M-CSF były podwyższone zarówno w raku szyjki, jak i raku trzonu macicy. Zaobserwowano także zależność między stężeniem M-CSF a stopniem zaawansowania klinicznego choroby w obu typach nowotworu [39].

MOLEKULARNE MARKERY KARCINOGENEZY

Nową grupę markerów nowotworowych stanowią molekularne markery karcynogenezy. Szybki i niekontrolowany wzrost, który charakteryzuje cykl rozwojowy komórek nowotworu zależy od wielu czynników, przede wszystkim od zmian w genach związanych z kontrolą cyklu komórkowego. Nowotwór jest chorobą genetyczną, której najczęstszą

Tabela 2. Molekularne markery karcynogenezy obserwowane w nowotworach macicy.

Markery	Rodzaje zaburzeń	Rodzaj nowotworu
Zmutowany gen supresorowy <i>p53</i> i jego białko <i>p53</i>	mutacja genu kodującego białko <i>p53</i> („strażnik” genomu)	rak szyjki macicy, rak trzonu macicy
Zmutowane geny kodujące inhibitory cyklicznej kinazy (białka <i>p21</i> , <i>p27</i> , <i>p57</i> , <i>p15</i> , <i>p16</i> , <i>p18</i> , <i>p19</i>)	utrata zdolności do inhibitowania cyklicznej kinazy (brak supresji wzrostu guzów nowotworowych)	rak szyjki macicy, rak trzonu macicy
Zmutowany gen kodujący białka Bcl-2: antagoniści apoptozy (Bcl-X, Mcl-1), agoniści apoptozy (Bax, Bak, Bcl-XS, Bad, Bid)	zaburzenie mechanizmów wrażliwości komórki nowotworowej na sygnał apoptozy	rak szyjki macicy
Zmutowane geny kodujące kaspazy (proteazy z rodziny ICE)	zaburzenie w poszczególnych stadiach apoptozy komórki	rak szyjki macicy
Zmutowane geny kodujące białka MCM	zaburzenia w inicjowaniu i replikacji dna	rak szyjki macicy
Zmutowane geny kodujące telomerazę	mutacja genu kodującego telomerazę (nieczynnego w zdrowych komórkach), prowadząca do jego stałej aktywacji w nowotworze i ciągłym namnażaniu	rak szyjki macicy
Zmutowane geny kodujące Brn-3a (czynnik transkrypcyjny rodziny POU)	mutacja w genie kodującym białko transkrypcyjne	rak szyjki macicy
Zmutowany gen FHIT, kodujący białko Fhit	mutacja w genie supresorowym prowadząca do jego inaktywacji i zmian w ekspresji białka fhit oraz zaburzeń apoptozy	rak szyjki macicy, rak trzonu macicy

przyczyną jest mutacja pojedynczej komórki somatycznej prowadząca do spontanicznej transformacji nowotworowej. Na rozwój nowotworu mają wpływ mutacje DNA, które prowadzą do zaburzeń wzrostu, różnicowania, proliferacji, starzenia i śmierci komórek. Znacznie rzadszym zjawiskiem jest dziedziczna predyspozycja do powstawania nowotworów, która polega na przekazywaniu przez rodziców zmutowanego genu. Wiele zmian molekularnych, głównie mutacji, może zaburzać funkcje protoonkogenów, prowadząc do ich aktywacji. Wówczas są nazywane onkogenami. W guzach nowotworowych piersi zaobserwowano zjawisko powstawania wielu kopii, czyli amplifikacji niektórych onkogenów, lub nadmiernej ekspresji odpowiadającego im mRNA oraz produktów białkowych. Zjawisko to często wiąże się ze zwiększeniem złośliwości guza nowotworowego i tym samym ze złym rokowaniem [21].

Badania molekularne doprowadziły do wykrycia i zidentyfikowania około 150 genów związanych z karcynogenezą, większość z tych genów koduje białka regulujące cykl komórkowy, różnicowanie i apoptozę. Molekularne zaburzenia obserwowane w nowotworach macicy przedstawiono w tabeli 2.

Genem supresorowym, który ulega najczęściej mutacjom (prawie w 50%) w różnych nowotworach u człowieka, jest

gen *p53* umiejscowiony w chromosomie 17 regionu p13. W prawidłowych warunkach koduje on białko supresorowe nowotworów *p53*, które uczestniczy w regulacji cyklu komórkowego. Mutacja genu pozbawia białko *p53* właściwości kontrolnych nad cyklem komórkowym, powodując nadmierną ekspresję jego nieaktywnej postaci. Wykazano obecność zmutowanego białka *p53* w znacznym odsetku raków endometrium – u 61% chorych z rakiem typu endometrialnego i u 100% chorych z rakiem typu surowiczego [33], przy czym nadmierna ekspresja *p53* wiązała się ze statystycznie krótszym czasem przeżycia chorych [16].

Kolejnym markerem molekularnym karcynogenezy jest *K-ras*. Gen *K-ras* należy do genów supresorowych. Mutacje punktowe w kodonie 12 tego genu występują w około 20% raków trzonu macicy, głównie w nowotworach typu endometrialnego [20]. Innymi markerami molekularnymi w raku szyjki macicy są swoiste mRNA, np. SCC mRNA, HPV E6 mRNA wykrywane metodą RT-PCR (polimerazowa reakcja łańcuchowa). Badanie to jest ukierunkowane na poszukiwanie mRNA kodującego cząsteczki antygenów lub enzymów charakterystycznych dla danego nowotworu. Pozwala na określenie zaawansowania raka oraz wykrycie ewentualnej obecności mikrop przerzutów [31].

PIŚMIENICTWO

[1] Aderka D., Engelmann H., Hornik V., Scornick Y., Levo Y., Wallach D., Kushtai G.: Increased serum levels of soluble receptors for tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res.*, 1991; 51: 5602–5607

[2] Asschert J.G., Vellenga E., Hollema H., Zee A.G., Vries E.G.: Expression of macrophage colony stimulating factor (M-CSF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-11 (IL-11) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) in p53-characterised human ovarian carcinomas. *Eur. J. Cancer*, 1997; 33: 2246–2251



- [3] Bachtiary B., Selzer E., Knocke T.H., Potter R., Obermair A.: Serum VEGF levels in patients undergoing primary radiotherapy for cervical cancer: impact on progression-free survival. *Cancer Lett.*, 2002; 179: 197–203
- [4] Baiocchi G., Kavanagh J.J., Talpaz M., Wharton J.T., Gutterman J.U., Kurzrock R.: Expression of the macrophage colony-stimulating factor and its receptor in gynecologic malignancies. *Cancer*, 1991; 67: 990–996
- [5] Bender D.P., Sorosky J.I., Buller R.E., Sood A.K.: Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003; 189: 113–117
- [6] Creasman W.T.: New gynecologic cancer staging. *Gynecol. Oncol.*, 1995; 58: 157–158
- [7] Duk J.M., De Bruijn H.W.A., Groenier K.H., Fleuren G.J., Aalders J.G.: Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance of pretreatment serum CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer*, 1990; 65: 1830–1837
- [8] Ferdeghini M., Gadducci A., Prontera C., Marrai R., Malagnino G., Annicchiarico C., Fioretti P., Bianchi R.: Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) assay in cervical and endometrial cancer. Preliminary data. *Anticancer Res.*, 1993; 13: 709–713
- [9] Gadinia M., Hilton D., Johnson J.A., Morinobu A., Lighvani A., Zhou Y.J., Visconti R., O'Shea J.J.: Signaling by type I and II cytokine reports: ten years after. *Curr. Opin. Immunol.*, 2001; 13: 363–373
- [10] Hashimoto I., Kodama J., Seki N., Hongo A., Yoshinouchi M., Okuda H., Kudo T.: Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br. J. Cancer*, 2001; 85: 93–97
- [11] Heer K., Kumar H., Read J.R., Fox J.N., Monson J.R., Kerin M.J.: Serum vascular endothelial growth factor in breast cancer: its relation with cancer type and estrogen receptor status. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 3491–3494
- [12] Inoue M., Kyo S., Fujita M., Enomoto T., Kondoh G.: Coexpression of the c-kit receptor and the stem cell factor in gynecological tumors. *Cancer Res.*, 1994; 54: 3049–3053
- [13] Juang C.M., Wang P.H., Yen M.S., Lai C.R., Ng H.T., Yuan C.C.: Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 2000; 76: 103–106
- [14] Kacinski B.M., Chambers S.K., Stanley E.R.: The cytokine CSF-1 (M-CSF) expressed by endometrial carcinomas *in vivo* and *in vitro*, may also be a circulating tumour marker of neoplastic disease activity in endometrial carcinoma patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1990; 19: 619–626
- [15] Kato H., Torigoe T.: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer*, 1977; 40: 1621–1628
- [16] Kohlberger P., Gitsch G., Loesch A., Tempfer C., Kaider A., Reinthaller A., Kainz C., Breitenecker G.: p53 protein overexpression in early stage endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 1996; 62: 213–217
- [17] Kozakiewicz B.: Nowotwory złośliwe narządu rodnego. Nowa Medycyna, 2003; 122: 111–127
- [18] Kulpa J.: Diagnostyka biochemiczna chorób nowotworowych. W: Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej, red.: A. Dembińska-Kieć, J.W. Naskalski. Urban&Partner, Wrocław 2002, 853–883
- [19] Kumar H., Heer K., Lee P.W., Duthie G.S., MacDonald A.W., Greenman J., Kerin M.J., Monson J.R.: Preoperative serum vascular endothelial growth factor can predict stage in colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 1998; 4: 1279–1285
- [20] Lagarda H., Catusas L., Arguelles R., Matias-Guiu X., Prat J.: K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J. Pathol.*, 2001; 193: 193–199
- [21] Lichtenstein A.V., Potapova G.I.: Genetic defects as tumor markers. *Mol. Biol.*, 2003; 37: 159–169
- [22] Lindblom A., Liljegren A.: Tumour markers in malignancies. *Br. Med. J.*, 2000; 320: 424–427
- [23] Lo S.S., Khoo U.S., Cheng D.K., Ng T.Y., Wong L.C., Ngan H.Y.: Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 1999; 23: 397–400
- [24] Ławicki S., Szmikowski M., Wojtkiewicz M.: The pretreatment plasma level and diagnostic utility of M-CSF in benign tumor and breast cancer patients. *Clin. Chim. Acta*, 2006; 371: 112–116
- [25] Malik S.T.: Tumor necrosis factor: roles in cancer pathophysiology. *Semin. Cancer Biol.*, 1992; 3: 27–33
- [26] Mitsuhashi A., Suzuka K., Yamazawa K., Matsui H., Seki K., Sekiya S.: Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-C levels as tumor markers in patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 2005; 103: 724–729
- [27] Moradi M.M., Carson L.F., Weinberg B., Haney A.F., Twigg L.B., Ramakrishnan S.: Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with ovarian epithelial cancer. *Cancer*, 1993; 72: 2433–2440
- [28] Murakami A., Suminami Y., Sakaguchi Y., Nawata S., Numa F., Kishi F., Kato H.: Specific detection and quantitation of SCC antigen 1 and SCC antigen 2 mRNAs by fluorescence-based asymmetric semi-nested reverse transcription PCR. *Tumour Biol.*, 2000; 21: 224–234
- [29] Nakata B., Chung Y.S., Kato Y., Ogawa M., Ogawa Y., Inui A., Maeda K., Sawada T., Sowa M.: Clinical significance of serum CYFRA 21-1 in gastric cancer. *Br. J. Cancer*, 1996; 73: 1529–1532
- [30] Ngan H.Y.S., Cheung A.N.Y., Lauder I.J., Cheng D.K.L., Wong L.C., Ma H.K.: Tumour markers and their prognostic value in adenocarcinoma of the cervix. *Tumour Biol.*, 1998; 19: 439–444
- [31] Nikliński J., Niklińska W., Chytczewski L.: Badania molekularne w rozpoznawaniu nowotworów. *Nowa Medycyna*, 2000; 106: 11–16
- [32] Pusztai L., Clover L.M., Cooper K., Starkey P.M., Lewis C.E., McGee J.O.: Expression of tumour necrosis factor and its receptors in carcinoma of the breast. *Br. J. Cancer*, 1994; 70: 289–292
- [33] Ragni N., Ferrero S., Prefumo F., Muschiato B., Gorlero F., Gualco M., Fulcheri E.: The association between p53 expression, stage and histological features in endometrial cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2005; 123: 111–116
- [34] Rastel D., Ramaioli A., Cornillie F., Thirion B.: CYFRA 21-1 a sensitive and specific new tumour marker for squamous cell lung cancer. Report of the first European multicentre evaluation. *CYFRA 21-1 Multicentre Study Group. Eur. J. Cancer*, 1994; 30: 601–606
- [35] Savarese D.M., Valinski H., Quesenberry P., Savarese T.: Expression and function of colony-stimulating factors and their receptors in human prostate carcinoma cell lines. *Prostate*, 1998; 34: 80–91
- [36] Shaarawy M., Abdel-Aziz O.: Serum tumour necrosis factor alpha levels in benign and malignant lesions of the endometrium in postmenopausal women. A preliminary study. *Acta. Oncol.*, 1992; 31: 417–420
- [37] Sood A.K., Buller R.E., Burger R.A., Dawson J.D., Sorosky J.I., Berman M.: Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet. Gynecol.*, 1997; 90: 441–447
- [38] Strauss H.G., Laban C., Lautenschlager C., Buchmann J., Schneider I., Koelbl H.: SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur. J. Cancer*, 2002; 38: 1987–1991
- [39] Suzuki M., Ohwada M., Sato I., Nagatomo M.: Serum level of macrophage colony-stimulating factor as a marker for gynecologic malignancies. *Oncology*, 1995; 52: 128–133
- [40] Suzuki Y., Nakano T., Ohno T., Abe A., Morita S., Tsujii H.: Serum CYFRA 21-1 in cervical cancer patients treated with radiation therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2000; 126: 332–336
- [41] Szymendera J.J.: Clinical usefulness of three monoclonal antibody defined tumor markers: CA 19-9, CA 50 and CA 125. *Tumour Biol.*, 1986; 7: 333–342
- [42] Szymendera J.J., Góźdz S.S.: Rola krążących markerów nowotworowych w diagnostyce i monitorowaniu leczenia chorych na nowotwory. *Nowotwory*, 1995; 45: 369–389
- [43] Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K., Todo Y., Minobe S., Nomura E., Negishi H., Oikawa M., Yamamoto R., Fujimoto S.: Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 2002; 81: 451–457
- [44] Toyota M., Hinoda Y., Takaoka A., Makiguchi Y., Takahashi T., Itoh F., Imai K., Yachi A.: Expression of c-kit and kit ligand in human colon carcinoma cells. *Tumour Biol.*, 1993; 14: 295–302
- [45] Ueda M., Terai Y., Yamashita Y., Kumagai K., Ueki K., Yamaguchi K., Akise D., Hung Y.C., Ueki M.: Correlation between vascular endothelial growth factor-C expression and invasion phenotype in cervical carcinomas. *Int. J. Cancer*, 2002; 98: 335–343
- [46] Uemura Y., Pak S.C., Luke C., Cataltepe S., Tsu C., Schick C., Kamachi Y., Pomeroy S.L., Perlmutter D.H., Silverman G.A.: Circulating serpin tumor markers SCCA1 and SCCA2 are not actively secreted but reside in the cytosol of squamous carcinoma cells. *Int. J. Cancer*, 2000; 89: 368–377
- [47] Whicher T., Banks R.E.: Cytokines as tumour markers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1995; 221: 122–144

- [48] Yedema C.A., Kenemans P., Wobbes T., Thomas C.M., Bon G.G., Mulder C., Voorhorst F.J., Verstraeten A.A., van Kamp G.J., Hilgers J.: Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol.*, 1992; 13: 18–26
- [49] Zakrzewska I.: Wartość oznaczania antygenów TPS, SCC i CEA w diagnostyce, ocenie typu histologicznego i stopnia zaawansowania procesu klinicznego u chorych na raka szyjki macicy. *Pol. Merkur. Lek.*, 2001; 10: 21–23
- [50] Zatoński W.A., Didkowska I.: Epidemiologia nowotworów złośliwych. W: *Onkologia kliniczna*, t. 1, red.: M. Krzakowski. Wyd. Med. Borgis, Warszawa 2001, 22–50
- [51] Zeimet A.G., Muller-Holzner E., Marth C., Daxenbichler G., Dapunt O.: Tumor marker CA-125 in tissues of the female reproductive tract and in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil. Steril.*, 1993; 59: 1028–1035

