

Markery nowotworowe w praktyce klinicznej

Agnieszka Soborczyk, Andrzej Deptała

Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych CSK MSWiA w Warszawie

Jako markery nowotworowe służą substancje o różnym charakterze i budowie chemicznej (m.in. krążące markery nowotworowe, hormony). Jak dotychczas ich oznaczanie nie jest rutynowo stosowane w diagnostyce chorób nowotworowych ani w badaniach przesiewowych ze względu na niewystarczającą czułość, swoistość i wartość predykcyjną. Ustalenie wartości odcięcia wymaga szerokich badań populacyjnych. Mimo tych ograniczeń regularny pomiar stężeń niektórych markerów odgrywa ważną rolę w ocenie radykalności leczenia chirurgicznego, występowania wznowy procesu nowotworowego czy rozsiewu choroby. W niektórych przypadkach stężenie markera jest czynnikiem prognostycznym. Omówione w niniejszym artykule markery nowotworowe są najbardziej przydatne klinicznie, a ich oznaczanie jest najbardziej dostępne, jednak nie należy tego nadużywać — szczególnie w procesie diagnostycznym.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, oznaczanie, wartość predykcyjna, zastosowanie w praktyce

WPROWADZENIE

Mimo znacznego rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych obserwuje się stały wzrost wskaźników zachorowalności i umieralności na nowotwory. W Polsce, w znacznym odsetku przypadków, choroba jest rozpoznawana w stadium uogólnienia procesu, co wyklucza radykalne leczenie. Dlatego duże znaczenie ma rozwój metod diagnostycznych pozwalających na wcześniejsze wykrycie choroby, a także lepszą ocenę stanu jej zaawansowania

i wyboru sposobu terapii. Obecnie w diagnostyce oznaczanie markerów nowotworowych pełni wyłącznie funkcję wspomagającą. Szersze zastosowanie ma ocena tych znaczników w procesie leczniczym i w trakcie długoterminowej obserwacji pacjentów po leczeniu.

RODZAJE MARKERÓW

Markery nowotworowe to grupa substancji o różnym pochodzeniu i strukturze biologicznej. W wyniku procesu nowotworzenia dochodzi do zmian funkcji i struktury genów, czego wynikiem może być wytwarzanie w komórkach nowotworowych substancji nieprodukowanych w komórkach prawidłowych lub różniących się od takich znacznie zmienioną strukturą. Są to tak zwane neoantygeny — jak do tej pory niewykorzystywane w praktyce. W przeciwieństwie do nich duże zainteresowanie, ze względu na możliwości wykorzystania klinicznego, budzą antygeny towarzyszące nowotworom. Należą do nich substancje, których synteza zachodzi tylko na określonych etapach onkogenezy i ustaje lub zmniejsza się w komórkach dojrzałych. Wśród tych antygenów towarzyszących nowotworom wyróżnia się antygeny płodowo-zarodkowe (CEA [*carcinoembryonal antigen*], AFP [*alpha-fetoprotein*]) oraz łożyskowe (β -HCG, *human chorionic gonadotropin*). Antygenami towarzyszącymi nowotworom są również substancje wytwarzane zarówno przez komórki prawidłowe, jak i nowotworowe, a z komórek nowotworowych wydalone do krążenia znacznie intensywniej niż z komórek zdrowych. Stężenie antygenów towarzyszących nowotworom koreluje z masą różnicujących się nowotworowo, zdolnych do ich wytwarzania komórek. Istnieją także markery będące wyrazem procesów degeneracji i obumierania komórek (np. CYFRA 21-1, TPA [*tissue polypeptide antigen*]).

Węższym terminem są „krążące markery nowotworowe”, czyli wielkocząsteczkowe substancje wytwarzane

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Edward Franek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel.: 0 22 508 14 05, faks: 0 22 508 14 00
e-mail: edward.franek@cskmswia.pl

i uwalniane do krwi z komórek nowotworowych, z ich błon cytoplazmatycznych oraz z prawidłowych komórek w odpowiedzi na nowotwór. Ich stężenie w osoczu jest wyższe u znacznego odsetka chorych w porównaniu z osobami zdrowymi lub z pacjentami cierpiącymi na choroby nienowotworowe. Istnieje też pewna korelacja między stężeniem a liczbą komórek nowotworowych; stężenie krążących markerów zmniejsza się na skutek zabiegów cytoredukcyjnych i wzrasta w przypadku progresji w czasie odpowiednim do czasu połowicznej eliminacji $T_{1/2}$ tych substancji.

UŻYTECZNOŚĆ KLINICZNA OZNACZANIA MAKRETERÓW

W praktyce klinicznej przydatność oznaczania stężenia danej substancji ograniczają czułość, swoistość i wartość predykcyjna.

Czułość diagnostyczna to prawdopodobieństwo wyniku dodatniego u chorego z nowotworem, obliczana jako stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich oraz fałszywie ujemnych. Swoistość to prawdopodobieństwo prawidłowego wyniku u osób zdrowych, czyli iloraz wyników prawdziwie ujemnych i sumy wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. Określenie normy, powyżej której wynik uznaje się za dodatni, jest często arbitralne. Za granicę odcięcia przyjmuje się górną granicę zakresu stężeń u osób uznanych za zdrowych. Idealny marker powinien cechować się 100-procentową czułością i swoistością diagnostyczną, a także swoistością narządową, a więc wysokie stężenie powinno potwierdzać obecność choroby i jednoznacznie określać jej umiejscowienie. Swoistością narządową cechują się swoisty antygen sterczowy (PSA, *prostate-specific antigen*) i kwaśna fosfataza sterczowa (PAP, *prostatic acid phosphatase*), kalcytonina (dla raka rdzeniastego) oraz tyreoglobulina (dla różnicowanego raka tarczycy). Idealny marker mógłby być wykorzystywany w badaniach przesiewowych, jednak do tychczas poznane markery nie cechują się ani wysoką czułością, ani dużą swoistością. Próbuje się połączyć oznaczanie markerów z innymi metodami diagnostycznymi w celu wykrywania nowotworów w wyodrębnionych grupach wysokiego ryzyka (np. PSA + badanie palpacyjne *per rectum*, AFP + USG wątroby).

Dodatnia wartość predykcyjna oznacza wysokie prawdopodobieństwo współistnienia podwyższonego stężenia markera z obecnością nowotworu, czyli stosunek liczby wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich. Ujemna wartość

predykcyjna oznacza prawdopodobieństwo wykluczenia nowotworu przy niskim stężeniu markera, czyli stosunek liczby wyników prawdziwie ujemnych do sumy wyników fałszywie i prawdziwie ujemnych.

Kierując się tymi czterema elementami użyteczności klinicznej (czułość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna), można powiedzieć, że oznaczanie markerów ma, jak do tej pory, znaczenie pomocnicze w rozpoznawaniu chorób nowotworowych. Powszechnie uznane zastosowanie oznaczania stężeń markerów nowotworowych obejmuje monitorowanie przebiegu choroby, ocenę efektywności leczenia onkologicznego oraz kontrolę chorych po zakończeniu tego leczenia w celu wczesnego wykrycia wznowy nowotworu. Zastosowanie to dotyczy jedynie pacjentów z wyjściowo podwyższonymi stężeniami markerów — w przeciwnym przypadku jest nieprzydatne. W przypadku podwyższonego stężenia przed zabiegiem chirurgicznym utrzymywanie się wartości markera w normie oznacza, że zabieg był radykalny, a farmakoterapia skuteczna. Wzrost stężenia markerów w przypadku obecności przerzutów odległych często ma wysoką dodatnią wartość predykcyjną (w granicach 0,8–1,0) i wyprzedza w czasie wystąpienie objawów klinicznych czy radiologicznych. Dynamika wzrostu stężeń markerów może ze znacznym prawdopodobieństwem wskazywać na wznowę miejscową (niewielki wzrost, wahania stężenia) lub przerzuty odległe (wyraźny przyrost w kolejnych badaniach).

Poza surowicą markery nowotworowe można oznaczać w innych płynach biologicznych, między innymi w: płynach wysiękowych z jamy opłucnej i otrzewnej (CEA, antygen karcynoembrionalny 125 [CA 125, *carcinoembryonal antigen 125*], antygen raka płaskonabłonkowego [SCC-Ag, *squamous cell carcinoma antigen*], oraz enolaza neuronalna [NSE, *neuron specific enolase*], β -HCG), żółci, ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zawartości torbieli.

W tabeli 1 zestawiono najbardziej użyteczne klinicznie markery nowotworowe.

OMÓWIENIE WYBRANYCH MARKERÓW NOWOTWOROWYCH

Antygen karcynoembrionalny (CEA)

Antygen karcynoembrionalny należy do białek błon komórkowych. Jest wytwarzany w okresie płodowym przez komórki przewodu pokarmowego i trzustki, a po urodzeniu — w niewielkich ilościach przez komórki jelit, trzustki i wątroby. Jego funkcja fizjologiczna jest niezna-

Tabela 1. Markery nowotworowe użyteczne klinicznie

Rodzaj nowotworu	Użyteczne markery
Rak jelita grubego	CEA, CA 19-9
Rak trzustki	CA 19-9
Rak piersi	CA 15-3, CEA
Rak gruczołu krokowego	PSA, PAP
Pierwotny rak wątrobowo-komórkowy	AFP
Rak szyjki macicy	SCC-Ag
Rak żołądka	CA 19-9, CEA
Raki płuca	NSE, SCC-Ag, CYFRA 21-1, CEA
Nowotwory zarodkowe jądra	β -HCG, AFP, PLAP
Nowotwory jajnika	Ca 125, β -HCG, AFP, CEA
Raki tarczycy	Tyreoglobulina, kalcytonina

CEA (*carcinoembryonal antigen*) — antygen karcynoembrionalny; CA (*cancer antigen*) — antygen nowotworowy; PSA (*prostate-specific antigen*) — swoisty antygen sterczowy; PAP (*prostatic acid phosphatase*) — kwasna fosfataza sterczowa; AFP (*alfa-fetoprotein*) — alfa-fetoproteina; SCC-Ag (*squamous cell carcinoma antigen*) — antygen raka płaskonabłonkowego; NSE (*neuron specific enolase*) — enolaza neuronalna; β -HCG (*human chorionic gonadotropin*) — ludzka gonadotropina kosmówkowa; PLAP (*placental alkaline phosphatase*) — zasadowa fosfataza łożyskowa

na; przypuszcza się, że pełni funkcję ochronną wobec nabłonka trawiennego. U zdrowych, niepalących osób stężenie CEA wynosi poniżej 5,0 ng/ml, u osób palących tytoń jest wyższe, jednak zwykle nie przekracza 10 ng/ml. $T_{1/2}$ CEA wynosi 2–8 dni. Synteza CEA ulega nasileniu wskutek derepresji genów w komórkach nowotworowych, szczególnie gruczolakoraków wywodzących się na przykład z jelita grubego, a także trzustki, żołądka, piersi, płuca, narządu rodowego czy pęcherza moczowego. Podwyższone stężenia CEA występują też w nowotworach nienabłonkowych (*neuroblastoma*, mięsaki, chłoniaki) oraz w chorobach nienowotworowych, takich jak zapalenie i marskość wątroby, przewlekłe zapalenie trzustki, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a nawet w stanach fizjologicznych, takich jak ciąża. Antygen karcynoembrionalny cechuje ograniczona czułość i swoistość diagnostyczna, co nie pozwala wykorzystać go w diagnostyce rodzaju nowotworu i w badaniach przesiewowych, jednak jest powszechnie wykorzystywany w monitorowaniu leczenia i do wykrywania wznowy i/lub odległych przerzutów, szczególnie w raku jelita grubego. Dodatnia wartość predykcyjna wzrostu stężenia CEA dla potwierdzenia progresji wynosi ponad 90% — jest on uznawany za uniwersalny marker przerzutów nowotworowych.

Antygen nowotworowy 19-9 (CA 19-9)

Antygen towarzyszący nowotworom przewodu pokarmowego (CA 19-9, GIGA) jest sialową pochodną antygeny układu grup krwi według Lewisa. Wytwarzają go komórki przewodu pokarmowego i wątroby w życiu płodowym, a także dojrzałe komórki trzustki, dróg żółciowych, gruczołów ślinowych i oskrzeli. Prawidłowe stężenie mieści się w zakresie 0–37 j./ml; $T_{1/2}$ wynosi 7 godzin. Stężenie CA 19-9 wzrasta w przypadkach nowotworów przewodu pokarmowego — szczególnie trzustki i pęcherzyka żółciowego, a także w chorobach zapalnych przewodu pokarmowego, wątroby i trzustki. W przypadku chorób zapalnych wartości nie przekraczają 500 j./ml (zwykle wynoszą < 100 j./ml), zaś znacznie wyższe są w przypadku raka trzustki i mogą być przydatne w różnicowaniu raka i przewlekłego zapalenia trzustki. Stężenie CA 19-9 powyżej 100 j./ml w połączeniu z badaniem metodą tomografii komputerowej, przy braku żółtaczki, ma dodatnią wartość predykcyjną dla raka trzustki wynoszącą 99–100%.

Antygen nowotworowy 125 (CA 125)

Antygen nowotworowy 125 wytwarzają komórki nabłonka jam ciała płodu oraz komórki nabłonka otrzewnej, opłucnej, osierdzia, endometrium, jajowodów i śluzówki szyjki macicy. Komórki prawidłowego jajnika nie wykazują ekspresji CA 125, natomiast jest ona znaczna na komórkach raka jajnika niewytwarzających śluzu. Wartość odcięcia wynosi 35 j./ml, ale większą swoistość diagnostyczną zapewnia wartość ponad 65 j./ml. Po menopauzie stężenie markera jest niższe. Podwyższone wartości, maksymalnie do 300 j./ml, stwierdza się w okresie menstruacji, w I trymestrze ciąży, w stanach zapalnych wątroby, trzustki i przydatków, w marskości wątroby oraz w chorobach autoimmunizacyjnych. Czas połowicznej eliminacji ($T_{1/2}$) CA 125 wynosi 2–6 dni. Czułość diagnostyczna tego antygeny jest dość wysoka w przypadku raka jajnika surowiczego, endometrialnego, jasnokomórkowego, lecz podwyższone stężenia CA 125 obserwuje się także u niektórych chorych z gruczolakorakiem płuca, piersi, endometrium i trzustki. Oznaczenie CA 125 jest przydatne w kontroli po leczeniu chirurgicznym raka jajnika, monitorowaniu leczenia uzupełniającego czy kwalifikacji do zabiegu typu *second look*. Trwają próby nad wykorzystaniem oznaczania stężenia CA 125 w połączeniu z badaniem ginekologicznym i USG przezpochwowym w badaniach przesiewowych raka jajnika u kobiet po menopauzie. W pozostałych typach nowotworów rola oznaczania CA 125 jest minimalna.

Antygen nowotworowy 15-3 (CA 15-3)

Antygen nowotworowy 15-3 jest glikoproteiną błon śluzowych, występującą w postaci wielu izoform na powierzchni i nowotworowych komórkach gruczołu piersiowego. Stężenie tego antygeny wzrasta w III trymestrze ciąży, w marskości i zapaleniu wątroby, u kobiet z niezłóżliwymi zmianami w piersiach i w jajnikach, a także u niedużego odsetka chorych z rakiem jajnika, szyjki macicy, endometrium i niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Ze względu na niską czułość diagnostyczną marker ten nie jest stosowany w diagnostyce, a i w monitorowaniu leczenia odgrywa znikomą rolę. Zwiększenie czułości i swoistości monitorowania przebiegu raka piersi można osiągnąć, oznaczając jednocześnie CA 15-3 i CEA.

Swoisty antygen sterczowy

Swoisty antygen sterczowy to glikoproteina wytwarzana głównie w komórkach nabłonkowych kanalików gruczołowych prostaty. Jako proteaza serynowa po wydzieleniu do światła kanalików przechodzi do płynu nasiennego i bierze udział w degradacji białek. W osoczu stężenie jest wielokrotnie niższe niż w płynie nasiennym i nie przekracza 4,0 ng/ml. Swoisty antygen sterczowy cechuje swoistość narządowa w stosunku do tkanki gruczołu, jednak nie jest markerem swoistym dla raka stercza, ponieważ wzrasta między innymi w przypadkach gruczolaka, zazwyczaj do 10 ng/ml, czy stanów zapalnych prostaty. Stężenie PSA silnie koreluje z zaawansowaniem procesu nowotworowego. Znaczny postęp w diagnostyce laboratoryjnej raka gruczołu krokowego spowodowało wprowadzenie oznaczania stężenia wolnego PSA (fPSA, *free prostate specific antigen*) oraz ilorazu stężeń fPSA i PSA całkowitego. Przy stężeniach całkowitego PSA wynoszących 4,0–20,0 ng/ml fPSA poniżej 18% przemawia za dużym prawdopodobieństwem raka stercza, zaś przekraczające 25% wskazuje raczej na gruczolaka. Inne metody poprawiające wartość diagnostyczną to: wyliczenie gęstości PSA (PSAD, *prostate specific antigen density* — iloraz stężeń markera do objętości gruczołu w cm^3), ocena szybkości narastania PSA (PSAV, *prostate specific antigen velocity* — trzy pomiary w odstępach półrocznych) oraz stężenie PSA całkowitego zależne od wieku (40–49 lat $\leq 2,5$ ng/ml; 50–59 lat $\leq 3,5$ ng/ml; 60–69 lat $\leq 4,5$ ng/ml; 70–79 lat $\leq 6,5$ ng/ml).

Badanie stężenia PSA stosuje się w badaniach przesiewowych i choć w Polsce nie prowadzi się populacyjnych badań tego typu w odniesieniu do raka prostaty, zaleca się oznaczanie tego markera u mężczyzn z grupy wysokiego

ryzyka zachorowania (pojedyncze zachorowanie na raka w rodzinie, przed 65. rż., u krewnych I°) od 45. roku życia, a w grupie bardzo wysokiego ryzyka zachorowania (kilka zachorowań u krewnych I°, przed 65. rż.) — od 40. roku życia. Badanie stężenia PSA jest nieocenione w kwalifikacji do radykalnej prostatektomii oraz w ocenie jej skuteczności (po zabiegu PSA = 0) i w kontroli pooperacyjnej. Obniżenie stężenia tego parametru po radykalnej radioterapii gruczołu krokowego jest dość powolne i rzadko osiąga wartość równą lub bliską 0. W celu oceny aktywności choroby, w czasie leczenia hormonalnego, konieczne jest monitorowanie stężenia PSA przez kilka miesięcy.

Alfa-fetoproteina (AFP)

Alfa-fetoproteina jest wytwarzana w wątrobie, przewodzie pokarmowym i w woreczku żółtkowym płodu; przenika przez łożysko do krwioobiegu matki (maks. stężenie w 32.–36. tygodniu ciąży). Norma wynosi 15 ng/ml, a $T_{1/2}$ — około 5 dni. Podwyższone wartości AFP występują w przypadku raka wątrobowokomórkowego, ale także w marskości wątroby czy w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu B. Stężenie AFP przekraczające 500 ng/ml ma niemal 100-procentową dodatnią wartość predykcyjną dla pierwotnego raka wątrobowokomórkowego, a wysoka czułość i swoistość umożliwia stosowanie oznaczenia AFP jako badania przesiewowego w grupach wysokiego ryzyka wystąpienia tego nowotworu. Jednoczesne oznaczanie stężeń AFP, CEA i CA 19-9 może być przydatne w różnicowaniu przerzutów do wątroby od pierwotnych zmian w wątrobie.

Alfa-fetoproteina jest także markerem stosowanym w diagnostyce i monitorowaniu nowotworów zarodkowych jądra i jajników. Podwyższenie jej stężenia stwierdza się u znacznego odsetka chorych z nienasieniakowymi nowotworami jądra, zaś w nasieniakach jest prawidłowe. W diagnostyce pomocne bywa komplementarne oznaczanie stężeń AFP i HCG, zwłaszcza w przypadku guzów o budowie mieszanej.

Ludzka gonadotropina kosmówkowa (HCG)

Ludzka gonadotropina kosmówkowa składa się z podjednostek α i β , z których α jest identyczna, jak w cząsteczce hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), folikulotropiny (FSH, *folliculotropic hormone*) i tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*), właściwym markerem jest podjednostka β o $T_{1/2}$ około 24 godzin. Fizjologicznie HCG jest wytwarzana w syncytiotrofoblastach łożyska.

U zdrowych osób stężenie wynosi poniżej 5 jm./l, poza fizjologiczną ciążą wzrasta w ciężowej chorobie trofoblastycznej (czułość diagnostyczna 97% dla zaśniadu groniastego), nabłoniaku kosmówkowym jądra lub jajnika (czułość niemal 100%), nienasieniakowatych nowotworach (czułość 48–86%) oraz nasieniakach z obecnością komórek syncytiotrofoblastu. Ludzka gonadotropina kosmówkowa β może stanowić też marker raka sromu, choć w tych przypadkach jej roli nie nieokreślono.

Swoista enolaza neuronowa (NSE)

Swoista enolaza neuronowa jest znacznikiem nowotworów neuroendokrynych, takich jak na przykład nerwiak zarodkowy (*neuroblastoma*), rak drobnokomórkowy czy rak rdzeniasty tarczycy, przydatnym do monitorowania leczenia i przebiegu choroby. Marker ten jest obecny w komórkach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, szyszynce, przysadce oraz rdzeniu nadnerczy, a także wyżej wymienionych nowotworów, więc można go oznaczyć immunohistochemicznie jako marker cytozolowy, natomiast wskutek martwicy komórek NSE jest uwalniana do krwi. Wysokie stężenie występuje także w glejakach, bywa podwyższone po urazach głowy i we wstrząsie septycznym. W drobnokomórkowym raku płuca stężenie NSE jest podwyższone w 90% przypadków choroby uogólnionej i w 60% przypadków postaci ograniczonej. Wartość odcinająca nie została ostatecznie określona — waha się w zakresie 12,5–25 ng/ml.

Antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-Ag)

Antygen raka płaskonabłonkowego jest obecny w prawidłowych i nowotworowych komórkach płaskonabłonkowych. Podwyższone stężenie tego markera stwierdza się u pacjentów z rakiem szyjki macicy, rakami płaskonabłonkowymi regionu głowy i szyi oraz płaskonabłonkowym rakiem płuca. Wartość odcinająca wynosi 2,0 ng/ml, a $T_{1/2}$ — około 20 minut. Miernie podwyższone stężenia mogą wystąpić u osób z chorobami zapalnymi płuc, a dość wysokie — u części chorych na łuszczycę. Stężenie SCC-Ag oraz odsetek nieprawidłowych wartości w przypadku raka szyjki macicy wzrastają wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu.

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 to rozpuszczalny fragment cytokeratyny 19 stwierdzany w osoczu chorych na niedrobnokomór-

kowego raka płuca oraz w innych nowotworach, zwłaszcza płaskonabłonkowych. Wartość prawidłowa nie przekracza 3,5 ng/ml. Obecnie CYFRA 21-1 jest uważana za jeden z najlepszych markerów w raku płuca, nie nadaje się jednak do różnicowania raka drobno- i niedrobnokomórkowego. Wyjściowe stężenie ma także wartość prognostyczną, jednak obecnie nie stosuje się rutynowego oznaczania tego markera.

Kalcytonina

Kalcytonina to hormon syntetyzowany przez komórki C tarczycy, jest więc bardzo czułym i swoistym markerem raka rdzeniastego tarczycy, wywodzącego się z tych komórek. Wartości prawidłowe są niższe od 10 ng/l, a nawet niewielki wzrost stężenia oznacza wznowę lub rozsiew procesu. Czulość i swoistość testu zwiększa stymulacja pentagastryną. Zaleca się kontrolę stężenia kalcytoniny jako badanie przesiewowe u osób spokrewnionych z chorymi ze względu na możliwość występowania rodzinnego, uwarunkowanego mutacjami, protoonkogenu RET. Kalcytonina może być ekotopowo produkowana w przypadku raka drobnokomórkowego płuc czy raka piersi.

Tyreoglobulina

Tyreoglobulina (Tg, *thyroglobulin*) jest markerem zróżnicowanych raków tarczycy (tab. 2), nie ma jednak znaczenia w rozpoznawaniu raka, lecz jest znacznikiem progresji choroby. Po radykalnej operacji i leczeniu ^{131}I stężenie wynosi poniżej 1 $\mu\text{g/l}$, a jego wzrost z dużą czułością sygnalizuje wznowę procesu chorobowego. Przyczyną fałszywie ujemnego wyniku pomiaru stężenia Tg może być obecność przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie, dlatego do interpretacji wyniku takiego pomiaru konieczne jest oznaczenie przeciwciał anti-Tg, które powinny być nieobecne.

Chromogranina A

Chromogranina A (CgA, *chromogranin A*) jest jednym z białek produkowanych, wytwarzanych i magazynowanych przez komórki neuroendokryne, uwalnianych do krwi na drodze egzocytozy. Stężenie chromograniny A wzrasta w przypadku rakowiaka z przerzutami oraz innych hormonalnie czynnych guzów przewodu pokarmowego (GEP-NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*), jednak czułość waha się między 10–100%, a swoistość wynosi 68–100%. Najwyższa czułość oznaczenia chromograniny A występuje w przypadkach *gastrinoma*, *glukagonoma* i rakowiaka, natomiast dla *insulinoma* lep-

Tabela 2. Praktyczne zastosowanie oznaczania markerów w poszczególnych nowotworach

Marker	Zastosowanie	Wartość odcinająca
CEA	W raku jelita grubego	< 2,5–5,0 ng/ml < 10 ng/ml u osób palących tytoń
HCG	W nowotworach zarodkowych jądra i jajnika, w nowotworach trofoblastu	5 jm./ml (0 u mężczyzn)
AFP	W raku wątrobowokomórkowym i w nowotworach zarodkowych jądra i jajnika	15–20 ng/ml
Tyreoglobulina	W zróżnicowanych rakach tarczycy	1–30 µg/l u osób z zachowaną tarczycą < 1 µg/l u osób po strumektomii
Kalcytonina	W raku rdzeniastym tarczycy	10 ng/l

CEA (*carcinoembryonal antigen*) — antygen karcynoembrionalny; HCG (*human chorionic gonadotropin*) — ludzka gonadotropina kosmówkowa; AFP (*α-fetoprotein*) — α-fetoproteina

szym markerem jest chromogranina B. Jednoczesne oznaczenie stężeń CgA i NSE zwiększa czułość testu. Stężenie chromograniny A podwyższa się też w przypadku zapalenia błony śluzowej żołądka typu A oraz u osób stosujących inhibitory pompy protonowej. Chromogranina A jest ważnym markerem w monitorowaniu przebiegu choroby i leczenia guzów GEP oraz czynnikiem prognostycznym u chorych z rakowiakiem. Białko to oznaczane w tkance w badaniu immunohistochemicznym jest markerem ziarninowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Kulpa J. Diagnostyka biochemiczna chorób nowotworowych. W: Dembińska-Kieć A., Nastalski J. (red.). Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 2002: 853–883.
2. Plużańska A., Dyczka J. Biochemiczne znaczniki nowotworowe i ich rola w monitorowaniu terapii nowotworów. W: Orzechowska-Juzwenko K. (red.). Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych. Volumed, Wrocław 2000: 95–109.
3. Kulpa J. Diagnostyka laboratoryjna chorób nowotworowych. W: Pawlicki M. (red.). Elementy diagnostyki nowotworów złośliwych. Alpha-medica press, Bielsko-Biała 2001: 93–115.
4. Soborczyk A. Najczęstsze nieprawidłowości laboratoryjne mogące świadczyć o rozwoju nowotworu. W: Deptała A. (red.). Onkologia w praktyce. PZWL, Warszawa 2006: 72–76.