

## Możliwości wykorzystania markerów ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 w diagnostyce raka płuca

Ewa Wójcik, Beata Sas-Korczyńska, Jadwiga Tarapacz,  
Urszula Rychlik, Zofia Stasik, Jan Kanty Kulpa

*Wprowadzenie.* W diagnostyce drobnokomórkowego raka płuca za marker nowotworowy z wyboru uznawana jest NSE. O ile czułość diagnostyczna wyników oznaczeń tego markera waha się w przedziale 40-60% u chorych z ograniczoną postacią nowotworu, to swoistość diagnostyczna jest stosunkowo niska. Z tych względów poszukiwano innych markerów, których wdrożenie do praktyki klinicznej mogłoby przyczynić się do poprawy efektywności diagnostyki. Początkowo uważano, że takim markerem może być peptyd uwalniający gastrynę (GRP), który jest produkowany przez komórki raka drobnokomórkowego i któremu przypisywana jest istotna rola autokrynnego czynnika wzrostu. Późniejsze badania wykazały, że jego prekursor – fragment (31-48) ProGRP – kodowany przez ten sam gen jest jednak bardziej stabilny w krążeniu i może stać się nowym markerem dla drobnokomórkowego raka płuca.

*Celem* podjętych badań było porównanie użyteczności oznaczeń NSE, ProGRP i CYFRA 21-1 u chorych na raka płuca. *Materiał i metody.* Badania NSE, ProGRP i CYFRA 21-1 przeprowadzono w trzech grupach: grupie referencyjnej (N = 49), u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (N = 34) oraz u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (N = 83).

*Wyniki.* W porównaniu do grupy referencyjnej, u chorych na niedrobnno-, jak i drobnokomórkowego raka płuca obserwowano istotnie wyższe stężenia badanych markerów nowotworowych. O ile u chorych na drobnokomórkowego raka płuca stężenie NSE i ProGRP było istotnie wyższe, niż u chorych na raka niedrobnokomórkowego, to stężenie CYFRA 21-1 było u nich istotnie niższe. Odsetki podwyższonych wyników u chorych na drobno- i niedrobnokomórkowego raka płuca kształtowały się następująco: ProGRP 81,9% vs. 8,8%, NSE – 68,7% vs. 11,8% i CYFRA 21-1 – 32,5% vs. 81,9%. Pola powierzchni pod krzywymi ROC, wykreślonymi dla chorych na raka płuca względem grupy referencyjnej, wynosiły u chorych na drobnokomórkowego raka płuca dla: ProGRP – 0,915, NSE – 0,810, CYFRA 21-1 – 0,771, natomiast dla niedrobnokomórkowego raka płuca odpowiednio: 0,572, 0,723, 0,964. Istotnie wyższe stężenia badanych markerów nowotworowych obserwowano w grupie chorych z uogólnioną aniżeli ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej postacią drobnokomórkowego raka płuca. Istotnie wyższe stężenia NSE obserwowano także u chorych w IV stopniu zaawansowania NSCLC, w porównaniu do chorych w stopniu IIIB, natomiast stężenia ProGRP i CYFRA 21-1 nie wykazywały istotnych różnic. Pola powierzchni pod krzywymi ROC dla SCLC-ED względem SCLC-LD były zbliżone i wynosiły odpowiednio: dla ProGRP – 0,641, NSE – 0,685 i CYFRA 21-1 – 0,649.

*Wnioski.* W diagnostyce chorych na drobnokomórkowego raka płuca ProGRP wydaje się być bardziej użytecznym markerem, niż NSE, natomiast CYFRA 21-1 jest markerem z wyboru dla niedrobnokomórkowego raka płuca. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca żaden z ocenianych markerów nowotworowych nie wydaje się być pomocny w ocenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego.

### ProGRP, NSE and CYFRA 21-1 in lung cancer patients

*Background.* NSE is considered to be the markers of choice for SCLC. Although NSE sensitivity in SCLC-LD was 40-60%, it had a low level of specificity, and therefore research was carried out to find a more reliable tumor marker for diagnosing patients in the early stages of SCLC. It was shown that Gastrin-releasing peptide (GRP) was produced frequently by SCLC and played an important role in SCLC as an autocrine growth factor. The ProGRP fragment (31-98) – a more stable precursor than GRP – encoded by the same gene as GRP, is a new tumor marker for SCLC.

*The aim* of this study was to compare the diagnostic utility of NSE, ProGRP and CYFRA 21-1 in lung cancer.

*Material and methods.* Determinations of ProGRP, NSE and CYFRA 21-1 were carried out in 3 groups: a reference group (N = 49), non-small cell lung cancer patients in stage IIIB and IV (N = 34), and small cell lung cancer patients (N=83).

*Results.* Compared with the reference group, significantly higher levels of the studied tumor markers were observed in NSCLC and SCLC patients. While concentrations of ProGRP and NSE were significantly higher in SCLC than in NSCLC patients, concentrations of CYFRA 21-1 were significantly lower. In the SCLC and NSCLC groups the percentages of elevated results for these markers were as follows: ProGRP – 81.9% vs. 8.8%, respectively, NSE – 68.7% vs. 11.8%, and CYFRA 21-1 – 32.5% vs. 81.9%. The areas under the ROC curves drawn for lung cancer patients in relation to the reference group were the following: for ProGRP – 0.953, for NSE – 0.860, for CYFRA 21-1 – 0.838 in SCLC and for NSCLC: 0.652, 0.636, 0.970, respectively. Concentrations of all the studied tumor markers in SCLC-ED were found to be significantly higher than in SCLC-LD. Concentrations of NSE in NSCLC in stage IV were also significantly higher than in stage IIIB, but CYFRA 21-1 and ProGRP levels only tended to increase. The areas under ROC curves plotted for SCLC-ED versus SCLC-LD were as follows: ProGRP – 0.640, NSE – 0.675, and CYFRA 21-1 – 0.636.

*Conclusions.* 1. ProGRP appeared to be a more useful tumor marker than NSE when diagnosing SCLC, and CYFRA 21-1 is a marker of choice in NSCLC. 2. None of the studied tumor markers could help us differentiate patients with SCLC-ED from SCLC-LD.

**Słowa kluczowe:** płuco, rak, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, markery

**Key words:** lung cancer, ProGRP, NSE, CYFRA 21-1, markers

## Wprowadzenie

Rozpoznanie raka płuc ustalane jest w oparciu o badania kliniczne, różne techniki obrazowania, bronchoskopię oraz badania śródoperacyjne. Markery nowotworowe mogą jedynie dostarczyć informacji dodatkowych, pomocnych w procesie diagnostycznym. Markerami z wyboru dla niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) są CYFRA 21-1 oraz CEA, natomiast dla raka drobnokomórkowego (SCLC) za taki marker uznaje się NSE. O ile czułość diagnostyczna wyników oznaczeń NSE kształtuje się w granicach 40-60% u chorych z ograniczoną postacią nowotworu (SCLC-LD), to ich swoistość diagnostyczna jest niska. Ta sytuacja stymuluje poszukiwania innych, bardziej wiarygodnych markerów nowotworowych, szczególnie w diagnostyce chorych we wczesnych stadiach zaawansowania drobnokomórkowego raka płuca.

W ostatnich kilku latach szczególne zainteresowania badaczy koncentrowały się na bombezynopodobnym peptydzie, uwalniającym gastrynę (GRP), którego obecność wykazano w płucach płodu oraz układzie pokarmowym, oddechowym i ośrodkowym układzie nerwowym dorosłego człowieka, ale także wytwarzanym i wydzielanym do układu krążenia przez komórki drobnokomórkowego raka płuca. GRP jest peptydowym neurohormonem, wykazującym działanie parakryne. Przypisywane są mu ponadto własności autokrynnego czynnika wzrostu dla drobnokomórkowego raka płuca [1, 2]. Hormon jest syntetyzowany w postaci biologicznie nieaktywnego peptydu, który po rozszczepieniu przez podobne do karboksypeptydazy B, czy tripsyny enzymy lub  $\alpha$ -amino-monooxygenazę tworzy formę biologicznie aktywną [3]. Jednak z powodu krótkiego okresu półtrwania GRP w układzie krążenia, oznaczenia jego stężenia nie znajdują wykorzystania w praktyce laboratoryjnej. Zastosowanie kliniczne znalazły natomiast oznaczenia poziomu stałego fragmentu (31-98 reszty aminokwasowe) prohormonu (ProGRP) – bardziej stabilnego prekursora GRP o sekwencjach aminokwasowych, niehomologicznych z innymi białkami ludzkimi. Miyake i wsp. wykazali, że GRP i ProGRP kodowane są przez ten sam gen w stosunkach równomo-

larnych. Wykorzystując rekombinowany fragment stały (31-98) ProGRP – regionu obecnego w trzech rodzajach cząsteczek ludzkiego ProGRP – opracowano test dla oznaczeń stężenia tego markera w surowicy krwi. Wstępne badania wykazały, że ProGRP wydaje się być lepszym markerem od NSE u chorych na drobnokomórkowego raka płuca [4].

Celem podjętych badań było porównanie diagnostycznej użyteczności wyników oznaczeń NSE, ProGRP i CYFRA 21-1 u chorych na raka płuca.

## Materiał i metody

Badania przeprowadzono w trzech grupach: grupie referencyjnej, złożonej ze zdrowych osób (n=37) i pacjentów z niezłośliwymi chorobami płuc, grupie poprzednio nie leczonych pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie drobnokomórkowym rakiem płuc (n=83) oraz grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB lub IV (n=34), w tym 7 chorych z rakiem gruczołowym, 25 z rakiem płaskokomórkowym i 2 z rakiem olbrzymiokomórkowym (według klasyfikacji WHO).

Próbki krwi do badań pobierano u chorych przed rozpoczęciem leczenia, a uzyskane surowice do czasu wykonania oznaczeń przechowywano zamrożone w temperaturze  $-25^{\circ}\text{C}$ . Z dalszej analizy wykluczono próbki ze śladami hemolizy, ponieważ interferuje ona w oznaczeniach. Z udziału w niniejszym badaniu wykluczono również chorych z objawami niewydolności nerek, u których stwierdzono nieprawidłowy poziom kreatyniny we krwi. Stężenia ProGRP w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA przy pomocy zestawów odczynnikowych japońskiej firmy *ALSI*. W ocenie stężenia NSE oraz CYFRA 21-1 wykorzystano metodę ECLIA, analizator Elecsys 2010 oraz odczynniki firmy Roche Diagnostics. Przy swoistości 95% ustalone w oparciu o badania w grupie referencyjnej wartości odcinające wynosiły odpowiednio: 49  $\mu\text{g/l}$  dla ProGRP, 24,7  $\mu\text{g/l}$  dla NSE oraz 3,34  $\mu\text{g/l}$  dla CYFRA 21-1.

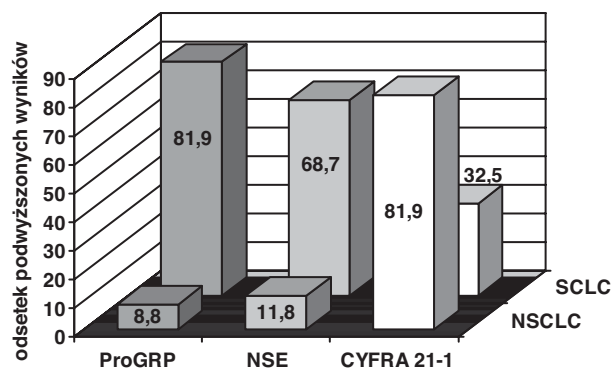
W celu określenia istotności statystycznej różnic pomiędzy badanymi grupami zastosowano nieparametryczny test Kruskala-Wallis. Dla oceny zależności występujących pomiędzy stężeniami badanych markerów nowotworowych wyliczono współczynniki korelacji Pearsona. Dla porównania wydolności markerów nowotworowych w różnicowaniu pomiędzy chorymi na drobnokomórkowego raka płuca, a grupami porównawczymi wykreślono krzywe ROC (*receiver operating characteristics*). W ocenie istotności różnic pomiędzy polami powierzchni pod tymi krzywymi ROC korzystano z testu Wilcoxon.

**Tab. I. Stężenia ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 w grupie referencyjnej oraz u chorych na drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca**

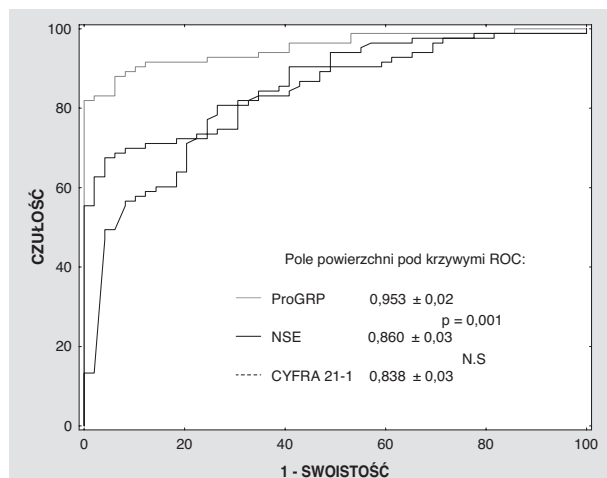
Markery nowotworowe		Grupa referencyjna N = 49	NSCLC N = 34	SCLC N = 83	Grupa referencyjna vs. NSCLC p	Grupa referencyjna vs. SCLC p	NSCLC vs. SCLC p
ProGRP [ng/L]	mediana	11,90	19,33	361,20	0,031	0,000	0,000
	zakres	0,00 – 59,00	3,73 – 86,22	5,92 – 7555,90			
NSE [μg/L]	mediana	12,39	15,52	36,05	0,047	0,000	0,000
	zakres	6,81 – 33,33	7,93 – 57,92	6,56 – 323,3			
CYFRA 21-1 [μg/L]	mediana	1,21	5,98	2,65	0,000	0,000	0,000
	zakres	0,27 – 5,28	1,44 – 108,20	0,10 – 21,78			

## Wyniki

W porównaniu do grupy referencyjnej, zarówno u chorych na NSCLC, jak i SCLC obserwowano istotnie wyższe stężenia badanych markerów nowotworowych (Tab. I). O ile w grupie chorych na SCLC stężenie NSE i ProGRP było istotnie wyższe, niż w grupie chorych na NSCLC, to stężenie CYFRA 21-1 było u nich istotnie niższe. Dla obydwu tych grup chorych odnotowano również podobne różnice w odsetkach podwyższonych wyników stężeń markerów (Ryc. 1). Dla charakterystyki użyteczności



**Ryc. 1.** Odsetki podwyższonych wyników NSE, ProGRP i CYFRA 21-1 u chorych na drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego raka płuca

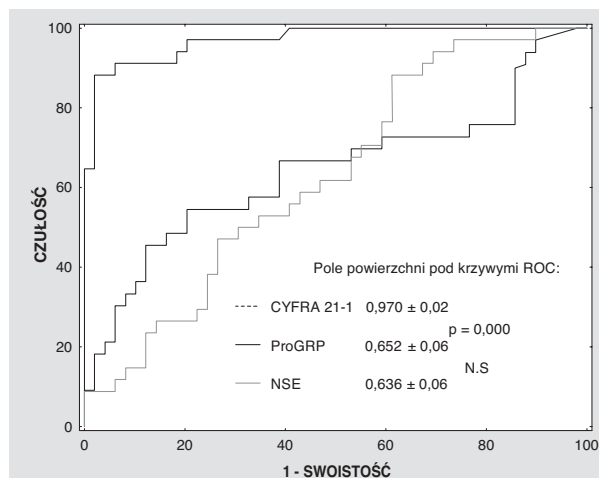


**Ryc. 2.** Krzywe ROC dla ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 u chorych na drobnokomórkowego raka płuca względem grupy referencyjnej

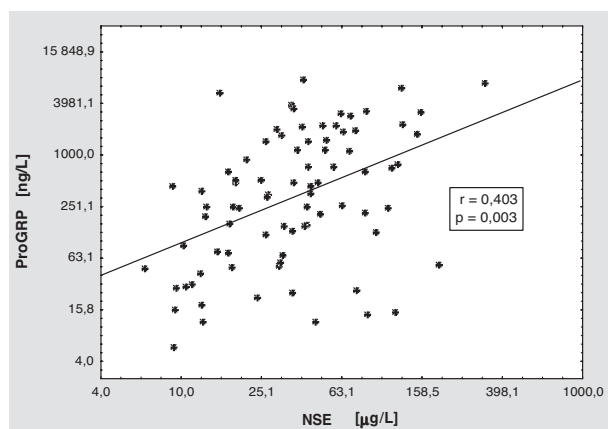
diagnostycznej badanych markerów nowotworowych przeprowadzono analizę krzywych ROC. U chorych na SCLC pole powierzchni pod krzywą ROC dla ProGRP było istotnie większe, w porównaniu do NSE i CYFRA 21-1, podczas gdy u chorych na NSCLC pole powierzchni pod krzywą ROC dla CYFRA 21-1 było istotnie większe, niż dla NSE, czy ProGRP (Ryc. 2, 3).

Przeprowadzono ocenę zależności pomiędzy stężeniami markerów nowotworowych w badanych grupach. W grupie chorych z SCLC obserwowano istotnie dodatnie zależności pomiędzy NSE i ProGRP (Ryc. 4), jak również pomiędzy NSE i CYFRA 21-1 ( $r = 0,335$ ,  $p = 0,002$ ). Korelacje pomiędzy NSE vs. ProGRP, czy CYFRA 21-1 stwierdzano u chorych z SCLC-LD (odpowiednio:  $r = 0,535$ ,  $p = 0,000$  i  $r = 0,344$ ,  $p = 0,011$ ), natomiast brak ich było w grupie chorych z uogólnioną postacią drobnokomórkowego raka płuc (SCLC-ED). U chorych z NSCLC obserwowano istotną korelację wyłącznie pomiędzy NSE i CYFRA 21-1, jednak w analizowanej grupie byli tylko chorzy z zaawansowaną postacią choroby (Ryc. 5).

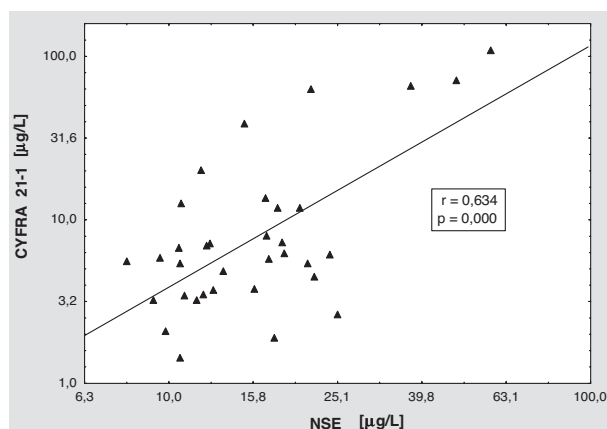
Po podziale grupy chorych z SCLC według stadium zaawansowania choroby stwierdzono, że stężenia wszystkich markerów nowotworowych w podgrupie z uogólnioną postacią choroby były istotnie wyższe, niż u chorych z postacią ograniczoną. Obserwowano również istotnie



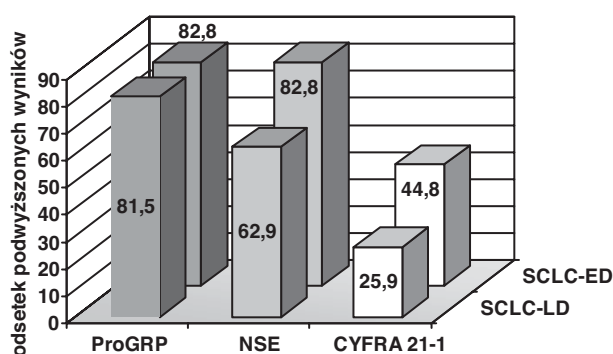
**Ryc. 3.** Krzywe ROC dla ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca względem grupy referencyjnej



Ryc. 4. Zależność pomiędzy stężeniem NSE i ProGRP u chorych na drobnokomórkowego raka płuca



Ryc. 5. Zależność pomiędzy stężeniem NSE i CYFRA 21-1 u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

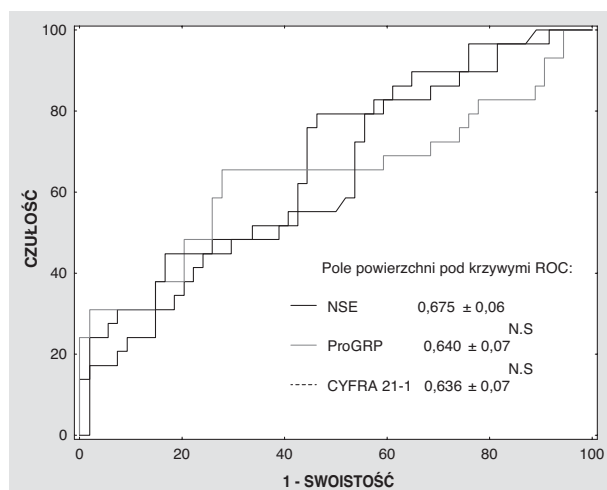


Ryc. 6. Częstość podwyższonych stężeń ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w zależności od zaawansowania

wyższe stężenia NSE u chorych z NSCLC w IV stopniu zaawansowania, w porównaniu z chorymi w stopniu IIIB, podczas gdy różnice w stężeniach CYFRA 21-1 i ProGRP nie miały cech istotności statystycznej (Tab. II).

Odsetek podwyższonych wyników stężeń NSE w grupie chorych z SCLC-LD był istotnie niższy, niż w grupie pacjentów z SCLC-ED, natomiast nie stwierdzano istotnych różnic w stężeniach ProGRP oraz CYFRA 21-1 pomiędzy grupami wyselekcjonowanymi ze względu na stadium zaawansowania choroby (Ryc. 6). Jednak u chorych z SCLC-LD istotnie częściej obserwowano podwyższony poziom ProGRP, niż w odniesieniu do NSE ( $p=0,01$ ) i NSE, w porównaniu do CYFRA 21-1

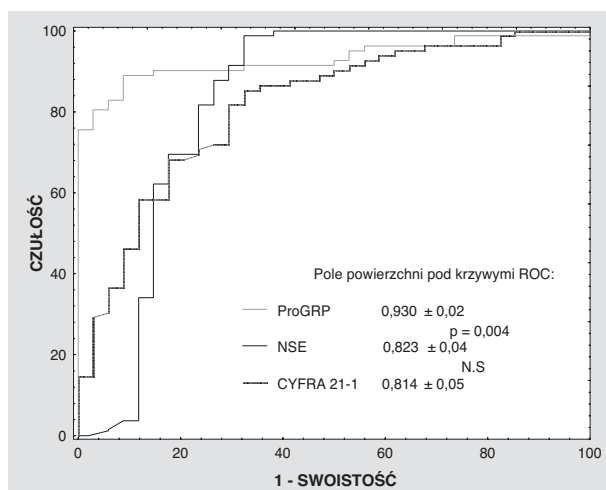
( $p = 0,0002$ ), podczas gdy wśród chorych z SCLC-ED odsetki podwyższonych stężeń ProGRP oraz NSE były identyczne, a przy tym znacznie wyższe, niż odsetki podwyższonych stężeń CYFRA 21-1 ( $p=0,0027$ ). Wykazano ponadto brak różnic w polach powierzchni pod krzywymi ROC, wykreślonymi dla wszystkich markerów nowotworowych, dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca z uogólnioną postacią nowotworu względem chorych ze zlokalizowaną postacią nowotworu (Ryc. 7).



Ryc. 7. Krzywe ROC dla ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 u chorych na drobnokomórkowego raka płuca z uogólnioną postacią nowotworu względem chorych z ograniczoną postacią nowotworu

Tab. II. Stężenia markerów nowotworowych u chorych na raka płuca w zależności od zaawansowania procesu chorobowego

Markery nowotworowe	NSCLC		P	SCLC		P	
	stopień IIIB	stopień IV		LD	ED		
ProGRP [ng/L]	mediana	19,33	20,36	N.S.	251,39	728,8	0,036
	zakres	5,52 – 37,88	3,73 – 86,22		5,92 – 3280,7	14,15 – 7555,90	
NSE [µg/L]	mediana	12,18	17,12	0,046	30,83	42,76	0,009
	zakres	7,93 – 20,46	10,57 – 57,92		6,56 – 126,70	9,45 – 323,3	
CYFRA 21-1 [µg/L]	mediana	5,72	6,43	N.S.	2,64	3,08	0,042
	zakres	1,89 – 20,22	1,44 – 108,20		0,10 – 21,78	1,26 – 18,17	



Ryc. 8. Krzywe ROC dla ProGRP, NSE i CYFRA 21-1 u chorych na drobnokomórkowego raka płuca względem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Ocena predykcyjnych wartości podwyższonych stężeń badanych markerów nowotworowych w diagnostyce różnicowej SCLC oraz NSCLC wykazała, że przy stężeniu  $49 \mu\text{g/l}$  dodatnia wartość predykcyjna ProGRP dla potwierdzenia obecności drobnokomórkowego raka płuca u chorych na raka tego narządu wynosiła 97,1%, a ujemna wartość predykcyjna tego markera dawała możliwość wykluczenia tej histologicznej odmiany nowotworu w 65,3% przypadków. Dodatkowo wartości predykcyjne wynosiły dla: NSE (wartość odcinająca –  $24,7 \mu\text{g/l}$ ) – 93,4%, CYFRA 21-1 (wartość odcinająca –  $3,34 \mu\text{g/l}$ ) – 49,1%, a ujemne wartości predykcyjne wynosiły odpowiednio 46,4% i 90,3%. Przydatność analizowanych markerów nowotworowych w diagnostyce różnicowej znajdowała również swoje potwierdzenie w przebiegu krzywych ROC, wykreślonych dla grup chorych z SCLC względem NSCLC oraz w wartościach powierzchni pól pod tymi krzywymi (Ryc. 8).

## Dyskusja

Swoista enolaza neuronowa (NSE) przez wiele lat była rutynowo wykorzystywanym markerem w badaniach immunohistochemicznych w celu określenia histologicznego typu nowotworu, a zgodnie z zaleceniami EGTM (Europejskiej Grupy ds. Markerów Nowotworowych) z 1999 roku oznaczenia jej stężenia w surowicy mogą stanowić informację uzupełniającą dla rozpoznania drobnokomórkowego raka płuca, jak również oceny stadium zaawansowania nowotworu. NSE pełni także ważną rolę w kontrolnych badaniach chorych po leczeniu pierwotnym oraz prognozowaniu rokowania chorych. Grupa EGTM uważa, że stężenie NSE przekraczające  $25 \mu\text{g/l}$  sugeruje obecność raka płuca, a stężenia wyższe od  $100 \mu\text{g/l}$  wskazują już na raka drobnokomórkowego. Oznaczenia NSE wydają się być pomocne wówczas, gdy niemożliwa jest diagnoza na podstawie oceny preparatu uzyskanego podczas biopsji [5]. W ostatnich latach weryfikowana jest kliniczna użyteczność ProGRP. Badania wielu au-

torów wykazały, że ProGRP jest markerem o wysokiej swoistości w odniesieniu do drobnokomórkowego raka płuca, jego stężenie jest podwyższone u znacznego odsetka chorych z nowotworem o tym typie histologicznym. Wydaje się on być pomocny w diagnostyce różnicowej nie tylko pomiędzy chorymi na raka drobnokomórkowego i chorymi z niezłośliwymi zmianami w płucach, ale także chorymi na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Podobnie jak w badaniach Takada i wsp. oraz Molina i wsp. w badanej grupie chorych na drobnokomórkowego raka płuca obserwowano stężenia ProGRP istotnie wyższe, niż w grupie referencyjnej, jak również u chorych na NSCLC. Należy jednak zaznaczyć, że podobne różnice stwierdzano także w odniesieniu do NSE [6, 7]. Istotnie wyższą u chorych na raka drobnokomórkowego użyteczność diagnostyczną wyników oznaczeń ProGRP, w porównaniu z innymi markerami nowotworowymi, potwierdza analiza krzywych ROC. Wyniki przedstawianych badań wskazują, że ProGRP cechuje się wyższą użytecznością diagnostyczną od NSE, czy CYFRA 21-1 w diagnostyce różnicowej drobnokomórkowego raka nie tylko w stosunku do grupy referencyjnej, ale także do grupy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [6, 8, 9]. Odmienne od NSE, stężenia ProGRP wykazywały natomiast słabą zależność od stadium zaawansowania choroby, może to sugerować, że stężenie ProGRP nie zależy od masy guza. Częstość podwyższonych stężeń ProGRP była prawie taka sama u chorych z SCLC-LD, jak i z SCLC-ED. Fakt ten pozwala przypuszczać, że wyniki oznaczeń ProGRP można wykorzystywać w diagnostyce nawet bardzo wczesnych stadiów zaawansowania drobnokomórkowego raka płuc, co eksponowano również we wcześniejszych badaniach [10, 11]. Analiza pól powierzchni pod krzywymi ROC, wykreślonych dla chorych z uogólnioną postacią nowotworu względem chorych ze zlokalizowaną postacią, nie potwierdziła natomiast, aby któryś z badanych markerów był lepszy w diagnostyce różnicowej chorych na drobnokomórkowego raka płuca, różniących się pod względem zaawansowania procesu chorobowego, jak to sugerowali Lamy i wsp. [12].

Wyniki prezentowanych badań wykazały istnienie wyraźnej korelacji pomiędzy stężeniami NSE i ProGRP dla całej grupy chorych na SCLC, jak również w wyodrębnionej grupie chorych z ograniczoną postacią nowotworu. Ten fakt pozostaje w pewnej sprzeczności z wynikami badań Okusaki i wsp., którzy wykazywali, że stężenia ProGRP i NSE u nieleczonych chorych z SCLC wykazują słabą korelację [13]. Rozbieżności te mogą wynikać z różnic w strukturze badanych grup pod względem zaawansowania choroby. W badanej grupie SCLC przeważali chorzy z ograniczoną postacią choroby. Jak wykazano, zależność stężeń obydwu markerów była dużo silniejsza w grupie chorych z SCLC-LD, niż w całościowo ujętej grupie chorych z SCLC, natomiast brak było takiej zależności w grupie chorych z SCLC-ED. Może to również tłumaczyć słabą korelację pomiędzy ProGRP i NSE, obserwowaną przez Niho i wsp. w momencie nawrotów choroby [14].

U chorych na SCLC obserwowano ponadto zależność pomiędzy NSE i CYFRA 21-1, która może być uznana za potwierdzenie sugestii, że populacje komórek w tego typu nowotworach są heterogenne. Wcześniejsze badania wskazują na współistnienie cytokeratyn i neurofilamentów w tych samych komórkach raka drobnokomórkowego [15]. Testy immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, specyficznych względem antygenów komórek nabłonka, neuronów i komórek neuroendokrynnych wskazują na heterogenność komórek w wielu guzach płuc, co stanowi potwierdzenie hipotezy różnicowania się komórek w obrębie jednej linii komórkowej [16]. W przeprowadzonych badaniach obserwowano ponadto istotną zależność pomiędzy NSE i CYFRA 21-1 w zaawansowanych stadiach niedrobnokomórkowego raka płuca. 11,8% chorych z „nieoperacyjnym” NSCLC przed leczeniem miało podwyższone stężenia NSE – co było zgodne z doniesieniami innych badaczy [17, 18]. Rozpuszczalny w osoczu fragment cytokeratyny 19 – CYFRA 21-1 – jest użytecznym markerem różnicowania komórek nabłonka, jednakże podwyższone wyniki stwierdzano również u 17-44% chorych na raka drobnokomórkowego [19-21]. W przedstawionych badaniach częstość podwyższonych wyników CYFRA 21-1 u chorych na SCLC wynosiła 32,5% i wykazywała tendencję wzrostową, wraz ze wzrostem zaawansowania procesu chorobowego. Podwyższone stężenie antygeny CYFRA 21-1 u chorych na drobnokomórkowego raka płuca wydaje się być tylko pozorną niezgodnością wyników, jak wykazał Moll i wsp.; ekspresja cytokeratyn zachodzi we wszystkich komórkach nabłonka, w tym również w komórkach endokrynnych rozproszonego układu neuroendokrynnego [22]. Klasyfikacja histologiczna nowotworów dokonywana jest według dominującego typu komórek.

EGTM zaleca, aby u chorych na drobnokomórkowego raka płuca stężenia NSE i CYFRA 21-1 były oznaczane przed leczeniem, po zakończeniu terapii oraz w późniejszym okresie, podczas badań kontrolnych, natomiast przydatność oznaczeń ProGRP w tym zakresie jest jeszcze ciągle przedmiotem dyskusji i kontrowersji [5].

Stężenie markerów nowotworowych w surowicy zależy nie tylko od nasilenia ich produkcji przez komórki nowotworowe, ale także nasilenia procesu uwalniania do krwiobiegu [23]. Procesy odpowiedzialne za uwalnianie markerów nowotworowych do układu krążenia nie zostały jeszcze do końca wyjaśnione. Sugeruje się, że poza procesami nekrozy, zaangażowane w te mechanizmy mogą być również zaburzone podziały mitotyczne oraz nieprawidłowa apoptoza [24].

## Wnioski

1. W diagnostyce chorych na drobnokomórkowego raka płuca ProGRP wydaje się być bardziej użytecznym markerem, niż NSE, natomiast CYFRA 21-1 jest markerem z wyboru dla niedrobnokomórkowego raka płuca.
2. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca żaden z ocenianych markerów nowotworowych nie wydaje

się być pomocny w ocenie stadium zaawansowania procesu nowotworowego.

**Prof dr hab. Jan Kanty Kulpa**

Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie

ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków

e-mail: z5jkulpa@cyf-kr.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Yamaguchi K, Abe K, Kameya T i wsp. Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin-releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors. *Cancer Res* 1983, 43: 3932-9.
2. Cuttitta F, Fedorko J, Gu J i wsp. Gastrin-releasing peptide gene-associated peptides are expressed in normal human fetal lung and small cell lung cancer: a novel peptide family found in man. *JCE&M* 1988; 67: 576-83.
3. Clark DA, Day R, Seidah N i wsp. Protease inhibitors suppress in vitro growth of human small cell lung cancer. *Peptides*, 1993, 14: 1021-8.
4. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2136-40.
5. Stieber P, Aronsson A-C, Bialk P i wsp. Tumor markers in lung cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2785-820.
6. Takada M, Kusunoki Y, Masuda N i wsp. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) as a tumor marker of small cell lung cancer comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Br J Cancer* 1996; 73: 1227-32.
7. Molina R, Auge JM, Alicarte J i wsp. Pro-gastrin-releasing peptide in patients with benign and malignant diseases. *Tumor Biol* 2004; 25: 56-61.
8. Shibayama T, Ueoka H, Nishii K i wsp. Complementary roles of pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small cell lung cancer (SCLC). *Lung Cancer* 2001; 32: 61-9.
9. Stieber P, Dienemann H, Schalhorn A i wsp. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) – a useful marker in small cell lung carcinomas. *Anticancer Res* 1999; 19: 2673-8.
10. Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K i wsp. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small cell lung cancer. *Oncology* 1999; 57: 143-8.
11. Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K i wsp. Enzyme immunosorbent assay of progastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 698-705.
12. Lamy PJ, Grenier J, Kramar A i wsp. Pro-gastrin releasing peptide, neuron specific enolase and chromogranin A as serum markers of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 29: 197-203.
13. Okusaka T, Eguchi K, Kasai T i wsp. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 123-7.
14. Niho S, Nishiwaki Y, Goto K i wsp. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron specific enolase and carcinoembryonic antigen. *Lung Cancer* 2000; 27: 159-67.
15. Broers JL, Ramaekers FCS, Klein Rot M i wsp. Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1988; 48: 3221-9.
16. Weynants P, Humblet Y, Canon JL i wsp. Biology of small cell lung cancer: an overview. *Eur Respir J* 1990; 3: 699-714.
17. Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M i wsp. Carcinoembryonic antigen, Squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and Neuron specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002; 48: 11 (1931-1937).
18. Stieber P, Dienemann H, Hazholzner U i wsp. CYFRA 21-1 a new marker in lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 707-13.
19. Pujol JL, Quantin X, Jacot W i wsp. Neuroendocrine and cytokeratin serum markers as prognostic determinants of small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39: 131-8.

20. Devine PL, Yarker JY, Fong KM i wsp. Serum markers CASA, CEA, CYFRA 21-1, MSA, NSE, TPA and TPS in lung cancer. *Int J Oncology* 1994; 4: 1129-35.
21. Takada M, Masuda N, Matsuura E i wsp. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer* 1995; 71: 160-5.
22. Moll R, Franke WW, Schiller DL i wsp. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
23. Schilsky RL, Taube SE. Tumor markers as clinical cancer tests – are we there yet? *Semin Oncol* 2002; 29: 211-2.
24. Barak V, Goike H, Panaretakis KW i wsp. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004, 37: 529-40.

*Otrzymano: 15 listopada 2007 r.*

*Przyjęto do druku: 11 grudnia 2007 r.*