



BADANIA LABORATORYJNE
W PROFILAKTYCE I DIAGNOSTYCE
CHOROÓB NOWOTWOROWYCH



Wstęp

Choroby nowotworowe są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Największa śmiertelność wiąże się z rakiem prostaty, piersi, płuc, jelita grubego i pęcherza. Wczesne wykrycie zwiększa szansę wyleczenia nowotworu, niestety niezaawansowane stadia rozwoju nowotworów, przebiegają bezobjawowo, a objawy kliniczne w kolejnych stadiach bywają nieswoiste. W diagnostyce laboratoryjnej nowotworów obok testów o znaczeniu uniwersalnym, wykorzystywane są testy specjalistyczne, polegające na oznaczeniach markerów nowotworowych lub czynników predysponujących do rozwoju nowotworu.

Markery nowotworowe są substancjami wytwarzanymi przez złośliwe komórki nowotworowe lub prawidłowe komórki innych tkanek organizmu w odpowiedzi na rozwój nowotworu oraz, co bardzo istotne, przez komórki nowotworów o charakterze łagodnym, a także komórki prawidłowe w przebiegu pewnych chorób nienowotworowych, np. stanów zapalnych. Markery nowotworowe są jednakże wytwarzane przez komórki nowotworowe w wielokrotnie większych stężeniach niż przez komórki w łagodnych stanach patologicznych, a przez komórki prawidłowe często w stężeniach niewykrywalnych metodami rutynowymi. Z drugiej strony w przypadku pewnych nowotworów wzrost stężenia markera nowotworowego nie jest regułą. Istnieją markery charakterystyczne równocześnie dla kilku nowotworów, a pewne nowotwory nie posiadają w ogóle markera swoistego. Nie istnieje również „uniwersalny” marker nowotworowy.

Większość markerów nowotworowych jest rozpuszczalnymi glikoproteinami o bardzo różnych funkcjach biochemicznych i fizjologicznych, obecnymi we krwi. Obecność markerów nowotworowych stwierdza się niekiedy w płynach ciała, moczu, stolcu, tkance nowotworowej lub tkankach prawidłowych. W ostatnich latach wprowadzono pojęcie markerów genetycznych związanych z polimorfizmem genów, represją i derepresją onkogenów, zmianami w stopniu metylacji DNA, itd.

Mimo że wysoki wzrost stężenia markera może być wskazówką obecności nowotworu, sam nie stanowi przesłanki wystarczającej do postawienia diagnozy, wymagając dodatkowych badań zleczanych przez specjalistę: biopsji, obrazowania itd. Pojedynczy wynik oznaczenia markera w nieodpowiednich rękach może stać się przyczyną niepokoju i cierpienia pacjenta. Będące jego konsekwencją kolejne zbędne badania lub błędna terapia wiążą się z efektami jatrogennymi, działaniami niepożądanymi i kosztami.

ROLA MARKERÓW NOWOTWOROWYCH W ONKOLOGII

Zastosowanie markerów nowotworowych jest zróżnicowane, na ogół dotyczy wykrywania, diagnozy i prowadzenia chorego.

Określenie stężenia markera pozwala na:

- **wykrywanie nowotworu** - odpowiednio wysoki poziom markera, w powiązaniu ze stanem klinicznym, jest przydatny w wykrywaniu niektórych typów nowotworu, w odpowiednim stopniu zaawansowania; nie należy jednakże stosować markerów nowotworowych jako pojedynczego kryterium w populacyjnych badaniach przesiewowych w kierunku nowotworów; w przypadku osób z grup ryzyka choroby nowotworowej można wykonywać seryjne oznaczenia markera dla uchwycenia trendu zmian stężenia (tzw. delta change).
- **określanie stopnia zaawansowania nowotworów** pomocnego w ustalaniu diagnozy, prognozowaniu oraz ustaleniu planu leczenia; stężenie markera może wskazywać na stadium choroby, przebieg i rokowania, w konsekwencji być pomocne w optymalizacji terapii.
- **ocenę skuteczności przebiegu terapii** w przypadku seryjnych pomiarów: obniżenie stężenia lub osiągnięcie normy świadczy o odpowiedzi na terapię (nawet w przypadku widocznych jeszcze w obrazowaniu zmian chorobowych); brak zmian lub wzrost świadczy o braku odpowiedzi na terapię (lub silnej odpowiedzi powodującej lizę komórek - w takim przypadku rozstrzygające są zmiany stanu klinicznego).
- **ocenę skuteczności terapii po zakończeniu terapii** – podniesione stężenie świadczy o braku całkowitego wyleczenia; wzrost po okresie zaniku o wznowie nowotworu.

PSA, fPSA, stosunek fPSA/PSA

Prostate-specific antygen;

Wolna frakcja PSA

Antygen gruczołu krokowego (stercza, prostaty)

PSA (ang. prostate specific antigen), białko wydzielnicze gruczołu sterczowego, biochemicznie proteinaza serynowa (kalikreina), jest najważniejszym markerem złośliwych i łagodnych nowotworów prostaty, przydatnym w diagnostyce i monitorowaniu postępów choroby, monitorowaniu skuteczności leczenia i wznów. Wzrost stężenia we krwi PSA całkowitego (kompleksu proteiny z alfa 1 antychymotrypsyną) powodowany jest przez łagodny przerost lub raka prostaty, zapalenie prostaty, a także przez podrażnienie mechaniczne: zabiegi inwazyjne (biopsja), masaż gruczołu, a nawet długotrwałą jazdę na rowerze. PSA jest więc markerem charakterystycznym dla narządu – prostaty, lecz niespecyficznym dla choroby. Stężenie PSA całkowitego $> 4,0$ ng/ml wykazuje jednakże istotną korelację z ryzykiem obecności nowotworu, zwłaszcza u mężczyzn poniżej 75 roku życia. Stężenie PSA całkowitego uważane jest za jedyny wskaźnik biochemiczny o walorze markera w przesiewowych badaniach raka, lecz wyłącznie w połączeniu z badaniem per rectum, DRE (ang. digital rectal examination) i z badaniem USG. Istotną wartość kliniczną ma ocena dynamiki przyrostu stężenia PSA we krwi w określonych odstępach czasu (ang. delta change). Mężczyźni po 50. roku życia powinni corocznie oznaczać stężenie PSA i poddawać się DRE. Mężczyźni z grupy podwyższonego ryzyka (zdiagnozowany nowotwór prostaty u ojca lub brata) powinni rozpocząć badania przesiewowe w 40. roku życia. Ze względu na fizjologiczny wzrost stężenia wraz z wiekiem zakresy referencyjne PSA podawane są dla przedziałów wiekowych (np. dekad). Swoistość diagnostyczna PSA w odniesieniu do nowotworów złośliwych poprawia się przez obliczenie stosunku liczbowego stężeń wolnej frakcji PSA: fPSA i PSA całkowitego, przy czym stosunek taki powinien być obliczany dla stężeń PSA w zakresie $> 4-10$ ng/ml. Stosunek: $fPSA/PSA < 10\%$ (0,1) wskazuje na możliwość złośliwej zmiany prostaty.

W przypadku radykalnej terapii, zastosowanie czułych pomiarów PSA (testów tzw. trzeciej generacji) pozwala na ocenę doszczętności terapii oraz na wykrycie wznowy, gdyż pojawienie się śladowych ilości PSA poprzedza zmiany wykrywalne w diagnostyce obrazowej.

CEA

Carcinoembryonic antygen
Antygen karcinoembrionalny

Antygen karcinoembrionalny (rakowo-płodowy) jest glikoproteiną występującą w prawidłowych komórkach śluzówki, a wzrost jego stężenia wiąże się z gruczolakorakami, głównie rakiem jelita grubego i odbytu (ang. colorectal tumor). Ze względu na niską czułość i specyficzność kliniczną nawet w przypadku raka jelita grubego i odbytu, wyłączny pomiar stężenia CEA we krwi nie jest zalecany do badań przesiewowych i diagnostycznych. Pomiar stężenia CEA jest natomiast pomocny w monitorowaniu leczenia tego nowotworu: prognozowaniu, wykrywaniu wznów i monitorowaniu chorych w stadium II i III po leczeniu operacyjnym, dla ustaleniu opcji dalszego leczenia: chirurgicznego lub chemioterapii.

Wzrost CEA towarzyszy ponadto rakom innych narządów: piersi, płuc, żołądka, przełyku, trzustki, rdzeniastemu rakowi tarczycy, międzybłonniakowi (mezothelioma), przerzutom wspomnianych raków do kości (różnicowanie z pierwotnymi nowotworami kości i nowotworami układu krwiotwórczego).

Do chorób i stanów nie złośliwych powodujących wzrost CEA należą: choroby wątroby - marskość, przewlekłe aktywne zapalenie, zapalenie wirusowe i żółtaczkę; chroniczne choroby nerek; zapalenie trzustki; zapalne stany jelit, zespół jelita drażliwego, uchyłkowatość jelit; zapalenia płuc; palenie.

Septyna 9

(gen *SEPT9*, *mS9*)

Test Septyna 9 jest badaniem przesiewowym w kierunku raka jelita grubego i odbytu (ang. colorectal tumor), stanowiącym nieinwazyjną alternatywę dla kolonoskopii u osób, które nie chcą, lub nie mogą poddać się kolonoskopii, a należą do grupy średniego ryzyka, przykładowo, osób powyżej 50. roku życia bez objawów klinicznych. Sugeruje się, by badanie w przypadku wyniku ujemnego powtarzane było co 1-2 lata. Test polega na oznaczaniu we krwi metylowanego DNA genu *SEPT9* (*mS9*) metodą RT-PCR. Gen *SEPT9* koduje białka - septyny, uczestniczące w podziałach komórek i pełniące funkcję supresora niekontrolowanego podziału komórek. Metylacja DNA promotora genu *SEPT9* prowadzi do utraty kontroli wzrostu komórek i do rozwoju nowotworu. Obecność fragmentów metylowanego DNA we krwi badanego, w stężeniu większym niż prawidłowe, wskazuje na prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu, z czułością diagnostyczną przekraczającą 70% i specyficznością diagnostyczną 99%, przy czym czułość testu rośnie wraz z zaawansowaniem nowotworu, dochodząc do 100% w stadium IV.

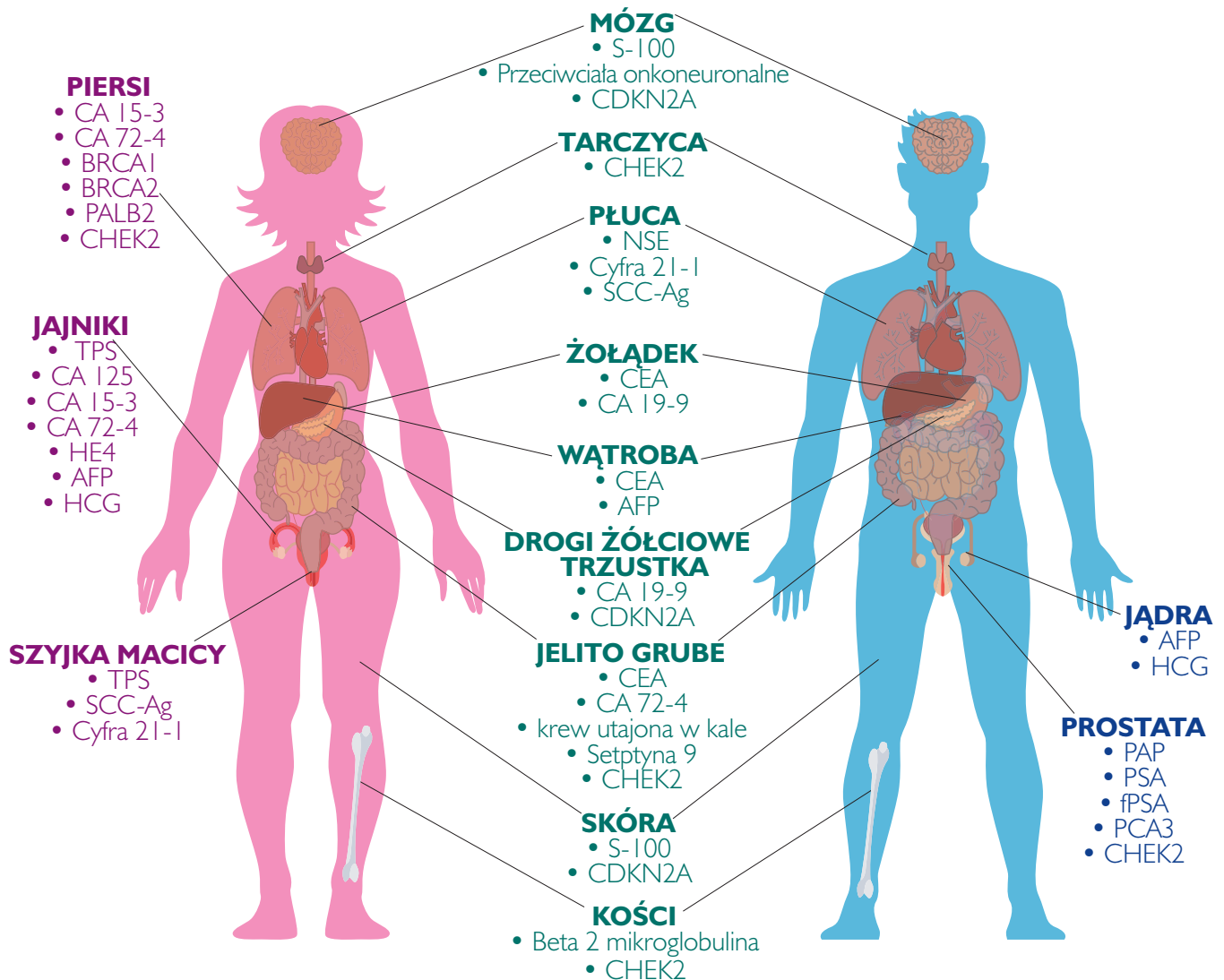
Do grup wysokiego ryzyka, dla których test nie jest zalecany, zaliczane są przypadki ze zdiagnozowanym dziedzicznym, niepolipowatym rakiem jelita grubego, HNPCC (ang. hereditary non-polyposis colorectal cancer), ze stwierdzonymi nieprawidłowościami genetycznymi, warunkującymi predyspozycję do zachorowania na raka jelit grubego (np. mutacje w genach MSH, MLH), osoby z chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego oraz osoby z przypadkami nowotworów złośliwych w wywiadzie rodzinnym. Falszywie dodatnie wyniki testu Septyna 9 mogą być spowodowane nieodległym przetoczeniem krwi i ciążą.

HE4

Human epididymis protein 4

HE4 (ang. human epididymis protein 4) - podfrakcja czwarta ludzkiego białka komórek nabłonkowych najądrza - jest komórkowym (powierzchniowym) i krążącym markerem nabłonkowego raka jajnika EOC (ang. epithelial ovarian carcinoma). Termin ten obejmuje grupę 8 histologicznych podtypów nowotworów jajnika. HE4 posiada podobne zastosowanie kliniczne jak stosowany wcześniej marker Ca 125, jednakże wykazuje znacznie lepszą czułość diagnostyczną, zwłaszcza we wczesnych stadiach raka (I/II) i lepszą specyficzność diagnostyczną. Istotne jest, że wzrost stężenia HE4 we krwi stwierdzany jest tylko u niewielkiego odsetka chorych na łagodne nowotwory jajnika, pozwalając na różnicowanie raka jajnika od zmian łagodnych. Wczesne rozpoznanie raka jajnika jest istotne ze względu na niespecyficzność wczesnych objawów klinicznych, niewidocznych w diagnostyce obrazowej. Ze względu na swe właściwości diagnostyczne, HE4 jest przydatny do wykrywania raka jajnika we wczesnych i zaawansowanych stadiach choroby, odpowiednio: I/II i III oraz do oceny progresji, monitorowania leczenia i wykrywania wznów. Oznaczenie HE4 wykonywane jest pojedynczo, jako badanie wstępne, al-

MARKERY NOWOTWOROWE w diagnostyce laboratoryjnej



Nazwa markera	Narząd
AFP**	jajniki, jądra, wątroba
Beta 2 mikroglobulina**	kości (lub inne tkanki)
BRCA 1*	piersi
BRCA 2*	piersi
CA 19-9**	drogi żółciowe, trzustka, żołądek
Ca 125**	jajniki
CA 15-3**	piersi, jajniki
CA 72-4**	jajniki, piersi, jelito grube
CDKN2A*	trzustka, skóra, mózg
CEA**	jelito grube, żołądek, wątroba
CHEK2*	piersi, prostata, jelito grube, kości, tarczyca
Cyfra 21-1**	płuca

Nazwa markera	Narząd
HCG**	jajniki, jądra
HE4**	jajniki
kał- krew utajona**	jelito grube
NSE**	płuca
PAP**	prostata
PALB2*	piersi
przeciwciała onkoneuronalne***	mózg
PSA**, fPSA**, PCA3**	prostata
SCC-Ag**	szyjka macicy, płuca,
Septyna 9**	jelito grube
S-100**	skóra, mózg (lub inne narządy)
TPS**	jajniki, szyjka macicy

Markery nowotworowe nie mogą być wyłącznym kryterium rozpoznania lub wykluczenia choroby nowotworowej.

*Ocena predyspozycji genetycznych.

**Rozpoznawanie, monitorowanie leczenia, monitorowanie wznów, ocena agresywności (markery biochemiczne lub molekularne).

***Nieswoisty marker przebiegającej choroby nowotworowej.



AFP

Alfafetoproteina

ternatywne dla Ca 125 lub u chorych z niskim stężeniem Ca 125, a także w monitorowaniu wznów nowotworu. Łączne oznaczenie HE4 i Ca 125 polepsza czułość diagnostyczną w stosunku do oznaczeń wykonywanych pojedynczo. Uwzględnienie wyników obu oznaczeń równocześnie w algorytmie oceny ryzyka raka jajnika, ROMA (ang. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), uwzględniającego status menopauzalny badanej, jest najmocniejszą diagnostycznie metodą różnicowania złośliwych i łagodnych nowotworów jajnika. W śladowych ilościach HE4 ulega ekspresji w prawidłowych komórkach najądrza i komórkach nabłonkowych układu rozrodczego i oddechowego, a także produkowany jest przez niektóre nowotwory o innym pochodzeniu (piersi, trzustki, śluzówki macicy, przewodów moczowych).

AFP jest markerem stosowanym głównie w diagnostyce raka wątrobowo-komórkowego oraz nienasieniakowych nowotworów zarodkowych jądra. U 80% chorych na raka wątrobowokomórkowego stężenie AFP wyraźnie wzrasta, u 40% chorych przekraczając 1000 ng/ml (prawidłowy zakres < 5 ng/ml). Pomiar stężenia AFP (w połączeniu z USG jamy brzusznej) w odstępach 6 miesięcy są zalecane szczególnie u osób zagrożonych rakiem wątrobowokomórkowym, zwłaszcza chorych na marskość wątroby po zapaleniu wątroby typu B lub C. Poza chorymi na nienasieniakowate nowotwory zarodkowe jądra, podniesione stężenie AFP obserwowane jest u chorych na inne niż rak wątrobowokomórkowy nowotwory przewodu pokarmowego (głównie dróg żółciowych, trzustki i żołądka) oraz na raka płuc. Za silnie podniesione uważa się stężenie > 100 ng/ml (zwykle < 500 ng/ml). Wzrost stężenia AFP obserwowany jest w łagodnych stanach chorobowych wątroby: pozapalnych, polekowych, uszkodzeniu alkoholowym, obstrukcji dróg żółciowych i marskości wątroby. Nieznacznie podniesiony poziom AFP, nawet przy braku objawów, jest markerem ryzyka marskości wątroby. Wzrost poziomu AFP w surowicy do kilkudziesięciu ng/ml towarzyszy ciąży. Odniesiony do median dla danego wieku ciążowego jest markerem wad centralnego układu nerwowego płodu oraz anomalii chromosomalnych w II trymestrze ciąży.

CA 125

Carcinoma antigen 125
Antygen nowotworowy 125

CA 125 jest markerem oznaczanym w przypadku podejrzenia raka jajnika, lecz przede wszystkim w monitorowaniu terapii. W diagnostyce raka jajnika dodatnia wartość predykcyjna CA 125 jest niewielka z powodu małej prevalencji nowotworu oraz wzrostu stężenia w stanach fizjologicznych i chorobach łagodnych. Zastosowanie CA 125 w przypadku badań przesiewowych raka jajnika może mieć miejsce wyłącznie w grupie kobiet wysokiego ryzyka i musi być połączone z innymi badaniami. Grupa ryzyka obejmuje kobiety z obciążonym wywiadem rodzinnym lub z mutacjami w obrębie genów BRCA1 lub BRCA2, a pomiar powinien być wykonywany łącznie z dopochwowym USG, z określoną częstością. Ze wzrostem nowotworu częściej wiąże się gwałtowny przyrost stężenia markera niż utrzymujący się podniesiony poziom. W przypadku chorych z wyczuwalnym naciekiem w macicy, czułość podniesionego stężenia CA 125 wynosi 72%, swoistość 78%, dodatnia wartość predykcyjna 78%. CA 125 jest przydatny w rozpoznawaniu wznów przy kwalifikacji chorych do operacji sprawdzającej. Taka procedura wykazuje czułość 55%, specyficzność 96% i dodatnią wartość predykcyjną 96%. Jest przydatna dla oceny skuteczności leczenia u chorych ze zdiagnozowanym rakiem jajnika.

Wzrost poziomu CA 125 stwierdzany jest również w przypadku raka macicy i innych nowotworów pierwotnych jamy brzusznej (trzustki, żołądka, wątroby, jelita grubego, odbytu), gardła, płuc i w przerzutach raka piersi. CA 125 wzrasta w przypadku chorób łagodnych: w zespole Meigsa (objawy w łagodnym nowotworze jajnika: włóknakiotoczkowiaku), endometriozie, zapaleniu macicy, w wodobrzuszu związanym z marskością wątroby i niewydolnością nerek, w przypadku uchyłkowatości jelita, chorób opłucnej i osierdza, niewydolności serca i zapaleniu trzustki oraz stanach fizjologicznych: ciąży, menstruacji i po menopauzie.

CA 15-3

Carcinoma antigen 15-3
Antygen nowotworowy 15-3

CA 15-3 jest epitopem episialiny – mucyny, silnie glikozyłowanego, wielkiego białka, obecnego w komórkach nabłonkowych, które ulega silnej ekspresji (nadekspresji) w komórkach raka. Stężenie CA 15-3 we krwi jest markerem użytecznym w jedynie w monitorowaniu postępów leczenia i progresji zdiagnozowanego, zaawansowanego raka piersi. Ze względu na niską czułość i specyficzność, CA 15-3 nie jest zalecany do badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Występuje jedynie u 20% chorych we wczesnym stadium raka, a u 20-30% pozostaje w normie w stadium zaawansowanym. Utrzymanie się podniesionego stężenia CA 15-3 po zabiegu chirurgicznym świadczy o niedoszczędności zabiegu. Podniesione stężenie CA 15-3 stwierdzone jest u 70-80% chorych z odległymi przerzutami. Ponieważ stężenie CA 15-3 koreluje z masą nowotworu, oznaczenie może być użyteczne jako jedna z metod rozpoznawania i monitorowania wznów i przerzutów. Podniesione stężenie CA 15-3 obserwowane jest ponadto u ok. 40% chorych na nowotwory jelita grubego i odbytu, płuc, jajników i trzustki oraz u 50% chorych na łagodne choroby wątroby (marskość, zapalenie), chroniczne choroby nerek, zapalenie jelita grubego i w pewnych chorobach skórnych.

CA 19-9

Carcinoma antigen 19-9
Antygen nowotworowy 19-9

Antygen CA 19-9 jest dużą glikoproteiną, a charakterze cząsteczki adhezyjnej, spokrewnioną z antygenami układu Lewis. Około 10% populacji kaukaskiej i ok. 20% afrykańskiej, nie wytwarza w ogóle CA 19-9. CA 19-9 jest głównie markerem raka trzustki (o czułości i specyficzności 80-90%) i przewodów żółciowych (60-70% przypadków). Wzrost stężenia markera stwierdzany jest również w przypadku raka żołądka (40%), raka wątrobowokomórkowego (40%), jelita grubego, przełyku i jajnika. 80 procentowa czułość i specyficzność CA 19-9 w przypadku raka trzustki dotyczy jedynie nowotworów dużych, o średnicy > 3 cm. W przypadku zmian mniejszych, czułość i specyficzność dochodzą do 50%, dlatego w przypadku podejrzeń raka trzustki prawidłowe stężenie CA 19-9 nie jest kryterium wykluczającym i wymaga stosowania innych technik diagnostycznych.



Stężenie CA 19-9 przekraczające 1000 U/ml świadczy o nowotworze nieoperacyjnym lub przerzutującym. Wahania stężenia CA 19-9 mają wartość prognostyczną w przypadku leczenia operacyjnego i adiuwancyjnego, natomiast nie mogą stanowić jedyne kryterium rozpoznania wznów. Wzrost stężenia CA 19-9 zachodzi również w przypadku chorób łagodnych: marskości wątroby, cholestazy, zapalenia dróg żółciowych, zapalenia trzustki, cukrzy i zespołu jelita drażliwego. Specyficzność CA 19-9 w stosunku do takich stanów można polepszyć przez obniżenie wartości decyzyjnej do 300 lub 100 U/ml. Podkreśla się większą moc diagnostyczną oznaczeń seryjnych, ukazujących trend zmian stężenia markera.

TPS

Tissue polypeptide specific antigen
Tkankowy swoisty antygen
polipeptydowy

TPS nie znalazł miejsca w standardach postępowania onkologicznego, głównie z powodu niskiej specyficzności i braku wartości prognostycznej. TPS nie jest markerem charakterystycznym dla określonego nowotworu, gdyż stanowi jedynie marker aktywności proliferacyjnej komórek nabłonka. Uwalniany z jest z komórek w fazie M mitozy. Wzrost stężenia następuje w przypadku wzrostu masy nowotworu i w wyniku nasilenia proliferacji komórek w ogóle. Niska specyficzność TPS wiąże się również ze wzrostem jego stężenia w ciąży, w cukrzycy, po przeszczepie serca, uszkodzeniu wątroby i nerek. W przypadku raka jajnika stężenie TPS spada w odpowiedzi na skuteczne leczenie. W przypadku diagnostyki raka szyjki macicy wskazane jest łączne stosowanie TPS z innymi markerami nowotworowymi, np. SCC-Ag będącym markerem masy nowotworu.

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 jest rozpuszczalnym w osoczu fragmentem cytokeratyny 19, zaliczanym do grupy markerów obumierania komórek nowotworowych. Należy do najczęściej oznaczanych markerów niedrobnokomórkowego raka płuc, poza tym jest stosowana w diagnostyce raków płaskonabłonkowych głowy i szyi, w raka szyjki macicy i nowotworów przewodu pokarmowego. Podlega ekspresji w prawidłowych komórkach nabłonka dróg oddechowych, a jego podniesiony poziom obserwowany jest u kilkunastu procent osób chorych na łagodne choroby płuc. Jest często uważany z marker uszkodzenia i odnowy komórek nabłon-

ka w ogóle. Zapewne dlatego jego czułość diagnostyczna w przypadku raka płuc wzrasta w przypadku podwojenia standardowego poziomu decyzyjnego. Stężenie CYFRA 21-1 koreluje na ogół ze stopniem zaawansowania nowotworu płuc i obniża się w wyniku radioterapii, co sugeruje przydatności markera w monitorowaniu leczenia.

CA 72-4

Carcinoma antigen 72-4
Antygen nowotworowy 72-4

CA 72-4 jest dużą glikoproteiną podobną do mucyny. W onkologii stanowi marker pierwszego wyboru w raku żołądka, istotny w rakach przewodu pokarmowego (przełyku, jelita grubego) i marker drugiego wyboru w śluzówkowym raku jajnika (po CA 125). Ze względu na małą dostępność, w diagnostyce raka żołądka zastępowany jest często przez CA19-9, CEA, AFP. Wzrost stężenia CA 72-4 obserwowany jest również w chorobach nienowotworowych: zapaleniu trzustki, płuc, marskości wątroby i cystach jajników. W przypadku raka przewodu pokarmowego i żołądka stężenie CA 72-4 koreluje z stadium nowotworu. Spada do poziomu prawidłowego po operacji i w 70% przypadków wzrasta poprzedzając wznowę lub towarzysząc wznowie. Istnieje sugestia o prognostycznym znaczeniu stężenia CA 72-4 oznaczanego w okresie przedoperacyjnym.

S-100

S-100 jest bardzo czułym markerem immunohistochemicznym wszystkich typów czerniaka (melanoma). Brak ekspresji markera na powierzchni komórek czerniaka jest niezwykle rzadki. Ocena ekspresji S-100 na komórce jest istotna w rozpoznawaniu niezróżnicowanych nowotworów wtórnych o nieznanym pochodzeniu. Immunohistochemicznie S-100 wykazano w ponad 90% komórek gwiaździstaka, glejaka i innych nowotworów glejowych, nowotworach melanocytów, nowotworach tłuszczakowatych, nowotworze ziarniakomórkowym i innych. Częsteczki izoform S-100 zrzucane z komórek czerniaka do krwi obwodowej stanowią niezależny marker o istotnym znaczeniu prognostycznym dotyczącym wznowy i ryzyka zgonu. Wzrost stężenia S-100 w IV stadium choroby jest czynnikiem predykcyjnym krótkiego czasu przeżycia. Stężenie S-100 pozwala na wykrycie progresji nowotworu i przerzutowania. Wielkość stężenia ściśle koreluje ze stadium nowotworu oraz wykazuje wysoką specyficzność i czułość w stosunku do czerniaków przerzutujących. Seryjne oznaczenia S-100 są użyteczne w monitorowaniu chorych wysokiego ryzyka po leczeniu chirurgicznym.

NSE

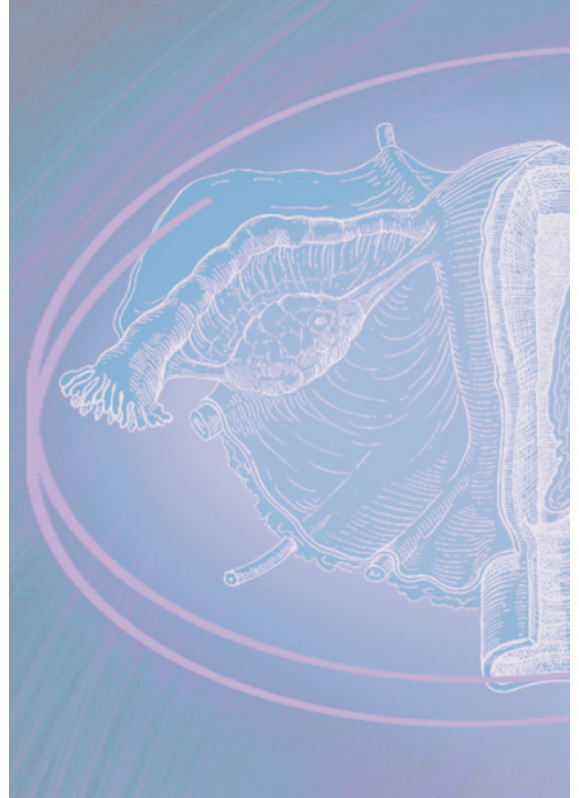
Neuron-Specific Enolase
Swoista enolaza neuronowa

Neurosoista enolaza (ang. NSE) jest markerem kilku chorób nowotworowych. Od 1999 roku oznaczenia wzrostu stężenia NSE (ang. neuron-specific enolase) w surowicy są uzupełniającym kryterium diagnostycznym drobnokomórkowego raka płuca (ang. SCLS) oraz oceny stadium zaawansowania nowotworu. Wzrost stężenia NSE stwierdzany jest w 90% przypadków choroby uogólnionej i 60% ograniczonej. Pomiar NSE pełni także ważną rolę w kontrolnych badaniach chorych po leczeniu pierwotnym oraz w prognozowaniu. Poziom NSE może stanowić również czynnik rokowniczy w przypadku nie-drobnokomórkowego raka płuc (ang. NSCLC), stanowiącego 80-85% przypadków. Wzrost stężenia NSE w surowicy koreluje ze złym rokowaniem. Europejska Grupa do Spraw Markerów Nowotworowych (ang. 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. NSE stosowana jest również w diagnostyce nowotworów neuroendokrynych, nerwiaka zarodkowego i raka rdzeniastego tarczycy. Na niską swoistość NSE w przypadku chorób nowotworowych wpływa wzrost jej poziomu w zapaleniu opon mózgowych, urazach mózgu, zawale mózgu i we wstrząsie septycznym.

BRCA 1

Breast cancer susceptibility gene 1

Mutacje w genach BRCA 1 i BRCA 2 należą do najczęstszych przyczyn wysokiej, genetycznie uwarunkowanej predyspozycji do rozwoju raka piersi i/lub jajnika. Obie mutacje odpowiedzialne są za ok. 20% przypadków dziedzicznego raka piersi. Geny BRCA 1 i BRCA 2 są genami kodującymi białka jądrowe: fosfoproteiny hamujące wzrostu nowotworów i uczestniczące w mechanizmach naprawczych DNA, prowadzących do stabilizacji genomu komórki (supresory nowotworu lub białka naprawcze). Mutacja genu białka supresorowego pro-



wadzić może do zahamowania syntezy lub wytwarzania białka supresorowego o upośledzonych funkcjach, uruchamiając kaskadę zmian skutkujących rozwojem nowotworu. Mutacje obu genów mogą być dziedziczone po obojgu rodzicach, a efekt ich działania występuje również w przypadku heterozygot. Konstytucyjna mutacja genu BRCA 1, odpowiedzialna jest za zespół BRCA1: dziedziczny zespół raka piersi i jajnika u nosicieli heterozygotycznych. Dziedziczne raki uwarunkowane zmianami w genach BRCA 1 i BRCA 2 dotyczą kobiet młodszych w porównaniu do zapadających na nowotwory o innej genezie. Nosicielki mutacji BRCA1 narażone są na zwiększone ok. 50-85% ryzyko rozwoju raka piersi i ok. 40% ryzyko rozwoju raka jajnika. Przeprowadzone w ośrodku szczecińskim u kobiet do 75 roku życia badania wpływu mutacji BRCA 1 na częstość raka, wykazały 66% wzrost ryzyka w przypadku raka sutka i 44% raka jajnika. Ryzyko jest uzależnione od rodzaju mutacji i lokalizacji w genie oraz obciążenia rodzinnego. Ryzyko raka piersi rośnie o kolejne 20% w przypadku raka piersi u krewnej 1° przed 50 rokiem życia. Kolejnym czynnikiem ryzyka, poza penetracją mutacji w populacji, jest zależność od czynników środowiskowych. W USA ryzyko jest półtora raza większe niż w Polsce. Stwierdzono, że u kobiet przed 50. rokiem, z silną rodzinną agregacją raka piersi/jajnika oraz rakiem piersi potrójnie ujemnym (receptory: Her 2, progesteronu: PR i estrogenu: ER), istnieją wskazania do badania pełnej sekwencji BRCA 1 i BRCA 2. W przypadku chorych na raka jajnika, będących nosicielkami mutacji BRCA1, zwiększone jest również ryzyko raków jajowodu i otrzewnej, szacowane na około 10%.

HTGR

High tumor growing risk

Badanie HTGR (ang. high tumor growing risk), wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu, obejmuje wykrywanie mutacji w genach BRCA 1 i CHEK 2 kodujących białka naprawcze (supresorowe nowotworu). Geny BRCA 1 i BRCA 2 kodują białka jądrowe hamujące wzrostu nowotworów, uczestniczące, w mechanizmach naprawczych DNA, prowadzących do stabilizacji genomu komórki. Są przyczyną rozwoju dziedzicznego raka piersi i/lub jajnika i, w mniejszym procencie, raka jajowodu i otrzewnej. Mutacje genu CHEK2 zmieniając budowę kodowanego białka i jego właściwości, prowadzą do szybkiego wzrostu i niekontrolowanego rozrostu komórek. Zwiększają głównie ryzyko wystąpienia nowotworów piersi, jajnika, jajowodu, otrzewnej, jelita grubego, trzustki, nerki, trzonu macicy, prostaty, raka brodawkowego tarczycy i nerki oraz czerniaka. Badanie obejmujące

wykrywanie mutacji w genach kodujących białka naprawcze (BRCA 1 i CHEK 2) może być zalecane u kobiet przed wdrożeniem leczenia hormonalnego lub antykoncepcji hormonalnej oraz u kobiet z rodzin z rakiem piersi u krewnych I/II°.

ALP

Alcaline phosphatase
Fosfataza alkaliczna

Alkaliczna fosfataza, ALP (ang. alkaline phosphatase), obecna w surowicy krwi, stanowi grupę enzymów w 80% produkowanych w wątrobie i kościach. W przypadku chorób nowotworowych z zespołem cholestazowym wzrost ALP, łączy się na ogół ze wzrostem poziomu GGT (wzrost ALP typu cholestazowego) i towarzyszy rakowi głowy trzustki, rakowi przewodów żółciowych, poważnym uszkodzeniom wątroby w wyniku przebiegu procesu nowotworowego, naciekom nowotworowym wątroby w chłoniaku. W przypadku chorób nowotworowych kości, wzrost stężenia ALP (wzrost pochodzenia kostnego) zachodzi w przypadku przerzutów raka prostaty do kości, a wysoki wzrost w kostniakomięsaku. Wzrost ALP jest także obserwowany w przypadku nowotworu pierwotnego prostaty, a bardzo rzadko niewielki wzrost towarzyszy innym nowotworom: jajnika, płuc, jelita grubego. Swoistość ALP jako markera nowotworowego jest niewielka ze względu na szereg łagodnych stanów patologicznych i fizjologicznych będących przyczyną wzrostu stężenia we krwi.

ACTH

Adrenocorticotropic hormone
Hormon adrenokortykotropowy

Wzrost poziomu hormonu adrenokortykotropowego, ACTH (ang. adrenocorticotropic hormone) może towarzyszyć nowotworom łagodnym i złośliwym oraz zespołowi paraneoplastycznemu wiążącemu się z ektopowym wydzielaniem hormonu. Najczęstszymi powodem nadmiernego wydzielania ACTH są nowotwory (łagodne i złośliwe) przysadki, łagodne i złośliwe nowotwory nadnercza wydzielające kortyzol (gruczolak, gruczolakorak). Ektopowe wydzielanie ACTH dość rzadko wiąże się z wydzielaniem ACTH przez nowotwory pozaprzysadkowe. Wyjątkowo duże ilości ACTH wydziela dorobnokomórkowy rak płuc (co łączy się z zaburzeniami elektrolitów), mniejsze: łagodne rakowiaki płuc, rak komórek wyspowych trzustki, rdzeniasty rak tarczycy, nowotwory tarczycy.

Kalcytonina

Kalcytonina, hormon produkowany przez przypęcherzykowe komórki C tarczycy, fizjologicznie obniża poziom wapnia we krwi (posiada działanie przeciwstawne do PTH). Wzrost stężenia kalcytoniny we krwi jest czułym markerem wczesnych stadiów neuroendokrynnego rdzeniastego raka tarczycy, MTC (ang. medullary thyroid carcinoma), charakteryzującego się wczesnym przerzutowaniem. Ponad 50% chorych, już w momencie rozpoznania MTC, posiada przerzuty do węzłów chłonnych, przy czym stopień zajęcia węzłów koreluje z wielkością ogniska pierwotnego. Przerzuty do węzłów pogarszają rokowanie. U chorych przed leczeniem operacyjnym, poziom kalcytoniny koreluje z masą MCT i ryzykiem wznowy. Niewykrywalny poziom w 2 miesiące po zabiegu chirurgicznym rokuję dobrze, natomiast stężenie przekraczające prawidłowe świadczy o niedoszczętnym zabiegu i potrzebie dalszego leczenia. W dłuższej perspektywie, podwojenie stężenia kalcytoniny w okresie < 6 miesięcy wiąże się z krótszym czasem przeżycia, wolniejszy wzrost rokuję czas przeżycia > 2 lata. Wzrost poziomu kalcytoniny wiązać się może z innymi nowotworami neuroendokrynnymi: drobnokomórkowym rakiem płuc, rakowiakiem, guzem chromochłonny, rakiem trzustki.

HCG

Human chorionic gonadotropin
Gonadotropina kosmówkowa

Gonadotropina kosmówkowa (łożyskowa), HCG (ang. human chorionic gonadotropin) jest hormonem fizjologicznie występującym we krwi jedynie w okresie ciąży. Częsteczką HCG jest dimerem zbudowanym z podjednostek alfa i beta, z których beta jest bardziej swoista dla HCG (jest podobna jedynie do podjednostki beta LH), podczas gdy podjednostka alfa wykazuje mniejszą swoistość i znikomą fizjologiczną aktywność. Podjednostka beta może występować oddzielnie, jako monomeryczna, wolna podjednostka beta HCG: f-beta HCG (ang. free beta HCG) i głównie ona uważana jest za marker nowotworowy. Niezwykle wysoki wzrost poziomu HCG i f-beta HCG towarzyszy zaśnadowi gronistemu – łagodnej ciążowej chorobie trofoblastu oraz nowotworom złośliwym: nabłoniakowi kosmówkowemu złośliwemu, nowotworom zarodkowym jajnika i jąder (40-60% nienasienników i 15-20% nasieniaków). W nowotworach ją-



der stosunek f-beta HCG i HCG jest bardzo wysoki, a niektóre nowotwory wydzielają jedynie f-beta HCG, co powoduje, że oznaczenie HCG może dawać w ich przypadku wyniki fałszywie ujemne. HCG występuje również w przypadku > 50% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego, np. w nowotworach wątroby. W przypadku utrzymującej się, nieuzasadnionej, obecności HCG należy rozpatrywać możliwość istnienia nierozpoznanej zmiany nowotworowej. Oznaczenie form HCG jest przydatne w wykrywaniu i monitorowaniu procesu nowotworowego. Oznaczenia HCG jako markera nowotworowego jest często wykonywane łącznie z oznaczeniami AFP.

Oddzielne zastosowanie HCG łączy się z określaniem dobrostanu ciąży i badaniami prenatalnymi.

Elektroforeza białek krwi i moczu

Elektroforeza białek surowicy lub moczu wykonywana jest w celu identyfikacji białek pochodnych przeciwciał, zwanych paraproteinami (białkami monoklonalnymi). Paraproteiny są patologicznymi, homogennymi, immunoglobulinami lub fragmentami immunoglobulin, o strukturze lekkich - kappa/lambda lub ciężkich łańcuchów przeciwciał, wytwarzanymi w nadmiarze przez kłony komórek plazmatycznych. Identyfikacja paraprotein stosowana jest w podejrzeniu lub diagnostyce zmian składu komórek plazmatycznych w łagodnych lub złośliwych stanach chorobowych: szpiczakach, makroglobulinemii Waldenstroma i chłoniakach. Innymi wskazaniami dla elektroforezy surowicy/moczu są m.in.: zawyżony lub zaniżony poziom białka całkowitego/albuminy, nieprawidłowy poziom globulin lub immunoglobulin, obecność lekkich lub ciężkich łańcuchów IgA, IgG, IgM (rzadko IgD i E) nieobecnych w warunkach fizjologicznych oraz zwiększone wydalanie białka z moczem.

Kał - krew utajona

Badanie krwi utajonej w kale jest podstawowym badaniem w kierunku raka jelita grubego, istotnym dla profilaktyki tego nowotworu. W statystyce zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce, rak jelita grubego plasuje się na drugim miejscu. Analogicznie do innych nowotworów, jego wczesne wykrycie zapewnia lepszą wyleczalność i zmniejsza ilość zgonów o ponad

30%. Uważa się, że ryzyko raka jelita grubego jest uwarunkowane genetycznie oraz może łączyć się z dietą i trybem życia. Istotną cezurę w ocenie ryzyka nowotworu stanowi wiek pacjenta, ustalony na 50 lat. Zaszeregowanie pacjenta do odpowiedniej grupy ryzyka wpływa na zalecenie częstotliwości badań przesiewowych. W grupie wyższego ryzyka badanie krwi w kale powinno być uzupełnione dokładniejszymi metodami, np. kolonoskopią. Przyjęto, że umiarkowane ryzyko raka jelita grubego dotyczy osób < 50. roku życia, bez czynników ryzyka wymienionych poniżej. Podwyższone ryzyko dotyczy osób, u których raka jelita grubego rozpoznano w przeszłości, lub u których kolonoskopowo stwierdzono polipy, osób z historią raka jelita grubego i/lub polipów gruczolakowatych w rodzinie. Podwyższone ryzyko dotyczy również osób, których krewny 1° (wstępujący lub zstępujący) chorował na raka jelita grubego i/lub polipy gruczolakowate przed 60. życia lub na choroby te cierpiał kilku krewnych bez względu na wiek. Wysokie ryzyko dotyczy osób z genetycznymi uwarunkowaniami: rodzinną polipowatością jelita grubego, FAP (ang. familial adenomatous polyposis), dziedzicznym rakiem jelita grubego niezwiązanym z polipowatością, HNPCC (ang. hereditary non-polyposis colorectal cancer), podwyższonym ryzykiem HNPCC wynikającym z przypadków w wywiadzie rodzinnym oraz osób chorych na zapalne choroby jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy. Krew utajona w kale może mieć przyczyny inne niż choroby nowotworowe: wrzody, nadżerki, zmiany naczyniowe.

HPV

Human papilloma virus
HPV czynnik onkogenny

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego, HPV (ang. Human papillomavirus) jest głównym czynnikiem etiologicznym rozwoju raka szyjki macicy. Wirus przenoszony jest drogą kontaktów seksualnych i w ślinie. Zakażenie błon śluzowych przez HPV może przebiegać w postaci utajonej. Wykrycie bezobjawowego zakażenia możliwe jest jedynie przez identyfikację w komórkach DNA wirusa. Spośród ponad 100 typów HPV, kilkanaście określanych jest jako wysokoonkogenne, HR (ang. high risk). Zalicza się do nich: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Typy HPV 16 i 18 stanowią przyczynę ponad 70% przypadków inwazyjnego raka szyjki macicy w skali globu.

Inwazyjny rak szyjki macicy jest poprzedzony stanem zwanym wewnątrz-nabłonkową neoplazją szyjki macicy, CIN (ang. cervical intraepithelial neoplasia), w której wyszczególnia się trzy stadia. Testy molekularne HPV cechują się wysoką czułością identyfikacji zmian CIN2+ (ponad 90%), dlatego rekomendowane są jako element pierwotnego przesiewu w powiązaniu z cytodiagnostyką. Na etapie pogłębionej interpretacji nieprawidłowych wyników cytodiagnostyki testy molekularne stosowane są jako doprecyzowanie wskazań do kolposkopii.

Szczególnymi wskazaniami do oznaczenia DNA HPV są:

- nawracające i przewlekłe stany zapalne dróg rodnych i narządów płciowych (zapalenia cewki moczowej, żołądki i napletka)
- planowana ciąża – HPV zidentyfikowano u 20% roniących kobiet
- ciąża – niebezpieczeństwo przeniesienia masywnego zakażenia dróg rodnych HPV na dziecko i wywołania nawrotowej brodawczakowatości krtani
- kontrola przetrwania wirusa przy leczeniu nadżerek i brodawek
- kilkuletnie stosowanie antykoncepcji hormonalnej
- stany zapalne wywołane stosowaniem wkładki domacicznej.

Poza rakiem szyjki macicy, wykazano związek HPV z nowotworami szyi głowy i nowotworami jamy ustnej.

Cytologia ginekologiczna /cytologia cienkowarstwowa LBC

Metoda płynnej cytologii cienkowarstwowej – LBC (ang. Liquid-based cytology) jest nowoczesną alternatywą dla cytologii klasycznej, opracowaną dla zminimalizowania ryzyka błędów występujących w klasycznie wykonywanych rozmazach cytologicznych (złuszczeniowej warstwy nabłonka). LBC jest przydatna w przypadku wymazów ginekologicznych (cytologia ginekologiczna) i materiału cytologicznego z innych źródeł: tzw. cytologia nie-ginekologiczna, non-gyn (ang. non-gynecological). Badanie cytologiczne płynów, wydaliny lub wydzieliny jest istotne dla wczesnej diagnostyki chorób nowotworowych (m.in. ukła-

du moczopłciowego, płuc, krtani, gardła i jamy ustnej) i nienowotworowych, w tym zakaźnych. Wykonywane jest w materiale uzyskiwanym nieinwazyjnie: w moczu, płwocinie, wyskrobinach ze śluzówek jamy ustnej, gardła, szyjki macicy lub pobieranym metodami inwazyjnymi, w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych: w popłuczynach z pęcherza, w popłuczynach lub wyskrobinach z drzewa oskrzelowego oraz w materiałach pobieranych w trakcie zabiegów chirurgicznych, tzn. w płynie wysiękowym i otrzewnowym, aspiratach biopsyjnych z piersi, tarczycy itd. W LBC materiał jest utrwalany i opracowywany w formie zawiesiny, następnie nakładany na szkiełka i barwiony automatycznie. Uzyskana zawiesina składa się z pojedynczych, dobrze utrwalonych komórek o naturalnej morfologii lub skupisk komórek z zachowaniem istotnej diagnostycznie naturalnej architektury.

SCC-Ag, SCCA, SCC

Antygen raka płaskonabłonkowego
Squamous cell carcinoma antigen

Pomiary antygeny raka płaskonabłonkowego, SCC-Ag, SCCA, SCC (ang. Squamous cell carcinoma antigen) w surowicy są wykorzystywane w diagnostyce i prowadzeniu chorych na raka płaskonabłonkowego. W patogenie choroby nowotworowej SCC-Ag wpływa na inwazyjność i zdolność do przerzutowania raka płaskonabłonkowego. Biochemicznie SCC-Ag (a dokładniej jego strukturalne warianty: SCCA1 i SCCA2) jest inhibitorem proteinaz serynowych (serpin), zlokalizowanym w cytozolu, którego uwalnianie do surowicy zwiększa się wraz ze wzrostem aktywności proliferacyjnej komórek. Przyjmuje się, że SCCA1 i 2 hamują apoptozę komórek indukowaną przez limfocyty NK, leki przeciw nowotworowe i radioterapię. Diagnostycznie SCC-Ag obecny we krwi jest markerem różnicowania i aktywności proliferacyjnej komórek nabłonka płaskiego. Dzięki tej właściwości SCC-Ag jest przydatny w określaniu zaawansowania i monitorowaniu leczenia chorych na płaskonabłonkowe raki płuc, głowy i szyi, raka krtani, przetyku, pochwy i sromu oraz szyjki macicy. Ma również znaczenie w ocenie czasu przeżycia chorych na raka szyjki macicy o niskich stopniach zaawansowania. Wyższe stężenia świadczą o silniejszym nacieczeniu szyjki, średnicy zmiany pierwotnej > 4 cm, wysokim stopniu zaawansowania wg FIGO (ang. The International Federation of Gynecologists and Obstetricians) oraz zajęciu węzłów chłonnych miednicy mniejszej, wiążących się z gorszym rokowaniem. Podniesione stężenie SCC-Ag przed leczeniem koreluje z szybszą wznową po leczeniu chirurgicznym i skróceniem czasu przeżycia. W wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych łączne oznaczenie SCC-Ag i CA 125 jest bardziej użyteczne niż wyłączne oznaczenie SCC-Ag.

Jak w przypadku innych markerów, SCC-Ag jest obecny w prawidłowych komórkach płaskonabłonkowych i jego stężenie w surowicy może istotnie wzrosnąć w przypadku chorób łagodnych np. łuszczycy, a nieznacznie spadać w stanach zapalnych płuc.

Przeciwciała onkoneuronalne

Obecność przeciwciał onkoneuronalnych (anty-paraneoplastycznych) wiąże się przede wszystkim z nowotworami złośliwymi, szczególnie neuro-endokrynnymi. W 95% przypadków obecność przeciwciał onkoneuronalnych wskazuje na proces nowotworowy i związany z nim zespół paranowotworowy (paraneoplastyczny), jednakże w ostatnich latach obecność przeciwciał onkoneuronalnych została potwierdzona u osób bez choroby nowotworowej, głównie u dzieci. Obecność przeciwciał może poprzedzać objawy kliniczne choroby nowotworowej, stanowiąc przesłankę dla wdrożenia diagnostyki nowotworowej. Ich obecność świadczy o indukcji przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Obecność przeciwciał onkoneuronalnych nie pociąga za sobą zdefiniowanych objawów, a u badanego stwierdza się niekiedy kilka ich rodzajów. Neurologiczne zespoły paranowotworowe (paraneoplastyczne) towarzyszą chorobom nowotworowym, prawdopodobnie, dzięki podobieństwu komponent antygenów nowotworowych i komórek nerwowych, które są atakowane przez przeciwciała indukowane pod wpływem antygenów nowotworowych. Tym samym powikłania neurologiczne nie wiążą się bezpośrednio z obecnością nowotworu pierwotnego i jego przerzutów, zaburzeniami metabolicznymi towarzyszącymi

nowotworowi, efektami jatrogennymi itd.

Liczba przeciwciał onkoneuronalnych stosowanych w diagnostyce nowotworów wzrasta. Nazewnictwo tworzone jest w oparciu o inicjały osoby, u której przeciwciało zostało zidentyfikowane i litery odpowiadające nazwie docelowego antygenu. Poniżej zestawiono istotne diagnostycznie przeciwciała onkoneuronalne z uwzględnieniem powodowanego przez nie zespołu paranowotworowego i podstawową chorobą nowotworową:

- Przeciwciała anty-Hu (ANNA-1, ang. anti-neuronal nuclear antibody) – wywołują m.in. degenerację mózgu, zapalenie pnia mózgu i układu limbicznego; w 80% przypadków towarzyszą drobnokomórkowemu rakowi płuc, ponadto nerwiakowi zarodkowemu (neuroblastoma), rzadziej niedrobnokomórkowemu rakowi płuc i rakowi prostaty.
- Przeciwciała anty-Ri (ANNA-2) – wywołują m.in. ataksję osiową; rzadkie przeciwciała towarzyszące rakowi piersi i drobnokomórkowemu rakowi płuc; w przypadku raka jajowodów wykazują omal 100% swoistość.
- Przeciwciała anty-Yo (PCA-1, ang. anti-Purkinje cell antibody) – wywołują ostre i podostre objawy mózdkowe i neuropatie nerwów obwodowych; towarzyszą ok. 90% złośliwych nowotworów piersi i jajnika.
- Przeciwciała anty-CV2 (anty-CRMP, ang. anticollapsin response-mediator protein) – wywołują encefalopatie układu limbicznego, objawy mózgowie i mózdkowe, neuropatie nerwu wzrokowego; towarzyszą bardzo często rakowi drobnokomórkowemu płuc.
- Przeciwciała anty-Ma2 (inaczej anty-Ta) – wiążą się m.in. z zapaleniem mózgu i pnia mózgu, zapaleniem rdzenia; towarzyszą rakowi jąder.
- Przeciwciała anty-amfifizyna – wywołują zespół sztywności uogólnionej, paranowotworową neuropatię czuciową, neuropatię czuciowo-ruchową; towarzyszą rakowi piersi i drobnokomórkowemu rakowi płuc.

ROMA

Risk of ovarian malignancy algorithm

ROMA (ang. Risk of ovarian malignancy algorithm) jest algorytmem oceny ryzyka raka nabłonkowego jajnika oraz prawdopodobieństwa, że stwierdzona zmiana jajnika o niejasnym statusie ma charakter złośliwy. Model opiera się na równoczesnym oznaczeniu w surowicy dwóch krążących markerów nowotworowych: antygenu Ca 125 i HE4 i odniesieniu wyników do statusu menopauzalnego badanej. Skojarzone oznaczenie HE4 i Ca 125 posiada parametry diagnostyczne lepsze niż oba wyniki interpretowane pojedynczo, przy czym izolowane oznaczenie HE4 daje możliwości diagnostyczne znacznie przewyższające oznaczenie pojedyncze Ca 125. Opracowanie matematyczne wyników obu oznaczeń, z uwzględnieniem statusu menopauzalnego badanej, pozwala na ustalenie prawdopodobieństwa złośliwego charakteru wykrytej zmiany i w konsekwencji wybór odpowiedniej procedury leczniczej (rodzaj terapii/stopień referencyjności ośrodka). Algorytm ROMA nie może być stosowany w przypadku kobiet, które nie ukończyły 18 lat, w trakcie chemioterapii i leczonych na chorobę nowotworową. Wartości decyzyjne algorytmu ROMA zależna są od metod oznaczania stężenia obu markerów nowotworowych.

