

PAWEŁ SEDLACZEK¹, IRENA FRYDECKA^{2,3}, MARIAN GRYBOS⁴,
ANTONINA HARŁOZIŃSKA-SZMYRKA¹

Zależności między stężeniem CA-125 i sIL-2R α w surowicy, płynach torbieli i/lub wysiękach otrzewnowych u chorych na nabłonkowe nowotwory jajnika

Relations between CA-125 and sIL-2R α Concentrations in the Sera, Cyst and/or Ascitic Fluids of Patients with Epithelial Ovarian Neoplasms

¹ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

³ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu

⁴ I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa AM we Wrocławiu

Streszczenie

Wprowadzenie. Zależność między zdolnością komórek gruczolakotorbielakoraka jajnika do syntezy i uwalniania krążących markerów do płynów ustrojowych pozostaje niewyjaśniona.

Cel pracy. Porównanie stężeń CA-125 i sIL-2R α w surowicach, płynach torbieli i wysiękach chorych z nabłonkowymi, różnymi histologicznie, nowotworami jajnika przed rozpoczęciem chemioterapii. Przeanalizowano również zależności między stężeniem badanych antygenów w miejscu ich syntezy i zdolnością przechodzenia do krwiobiegu.

Materiał i metody. Badaniami objęto 79 kobiet ze złośliwymi oraz 51 z łagodnymi nowotworami jajnika. Ocenę stężeń markerów przeprowadzono w surowicy, płynach torbieli i/lub wysiękach, uwzględniając histologiczną strukturę, stopień zróżnicowania nowotworu oraz stadium zaawansowania choroby według FIGO. Wszystkie oznaczenia wykonano konwencjonalnymi testami immunoenzymatycznymi (ELISA).

Wyniki. Stwierdzono znaczne indywidualne zróżnicowanie w zdolności do wytwarzania i uwalniania do krwiobiegu obu badanych markerów. Stężenia CA-125 i sIL-2R α były istotnie wyższe w surowicy chorych z nowotworami złośliwymi niż łagodnymi. Poziomy CA-125 były wysokie w płynach torbieli nowotworów złośliwych i łagodnych, stężenie sIL-2R α było natomiast istotnie wyższe tylko w płynach torbieli gruczolakoraków. Nie stwierdzono zależności między stężeniem oznaczanych markerów i strukturą histopatologiczną guza. W przeciwieństwie do sIL-2R α wartości CA-125 w surowicy i wysiękach chorych były statystycznie wyższe w rakach średnio i nisko zróżnicowanych. Surowicze stężenia obu markerów były istotnie wyższe w III i IV stadium zaawansowania choroby według FIGO. Zależności tego typu nie stwierdzono w płynach nowotworowych z wyjątkiem istotnie wyższego stężenia CA-125 w wysiękach chorych z III/IV stadium zaawansowania według FIGO.

Wnioski. Pomiar surowiczych, przedoperacyjnych stężeń sIL-2R α jest istotnym uzupełnieniem rutynowych oznaczeń stężenia CA-125 i zwiększa wykrywalność raka jajnika, zwłaszcza we wczesnych stadiach zaawansowania choroby według FIGO (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 435–443).

Słowa kluczowe: CA-125, sIL-2R α , nowotwory jajnika, surowica, płyn torbieli, wysięk.

Abstract

Background. The relationship between the synthesis and release of circulating markers in ovarian carcinoma patients remains largely unknown.

Objectives. The aim of the study was the comparison of the concentrations of CA-125 and sIL-2R α in the sera, cyst and ascitic fluids of patients with histopathologically different epithelial neoplasms, before chemotherapy. The analysis of the ability to release the antigens from the place of their origin into the blood circulation was also performed.

Material and Methods. CA-125 and sIL-2R α levels were determined in 79 patients with malignant and in 51 with benign ovarian neoplasms in sera, cyst and/or ascitic fluids considering histologic structure, grade of differentiation and stage of clinical advancement according to FIGO stages using conventional immunoenzymatic assay (ELISA).

Results. Significant individual differences in the ability of cells to produce and release both markers into the blood circulation were observed. The CA-125 and sIL-2R α concentrations were significantly higher in the sera of patients with malignant than in benign ovarian neoplasms. The CA-125 levels were elevated in the cyst fluids of carcinomas as well as in benign ovarian neoplasms, while the levels of sIL-2R α were significantly higher only in cyst fluids from malignant neoplasms. The levels of both markers were independent of histopathological structure of the tumor. In contrast to sIL-2R α preoperative CA-125 concentrations were significantly higher in sera and ascitic fluids of patients with moderately and poorly differentiated malignancies. The CA-125 and sIL-2R α levels in sera were significantly higher in patients who had FIGO stage III/IV disease compared with patients who had FIGO stage I/II disease. Comparable levels of both markers were observed in tumor effusions except for significantly higher CA-125 levels in ascitic fluids of patients with III/IV FIGO stages.

Conclusion. Our study revealed that assessment of preoperative serum sIL-2R α levels has potential complementary value to CA-125 for the detection of ovarian carcinoma especially in early FIGO stages (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 3, 435–443).

Key words: CA-125, sIL-2R α , ovarian neoplasms, serum, cyst fluid, ascites.

Wyniki wieloletnich badań krążących antygenów towarzyszących nowotworom potwierdziły istotne znaczenie ich oznaczeń w ocenie klinicznego przebiegu choroby. W rakach jajnika podstawowym markerem stosowanym w monitorowaniu chorych jest glikoproteinowy antygen CA-125, który wykrywa ponad 80% zaawansowanych raków [1–5]. Ma jednak stosunkowo niską czułość w definiowaniu wczesnych stadiów choroby [1, 4, 6–9]. Wiadomo, że oznaczanie stężenia CA-125 ma większe znaczenie w monitorowaniu chorych z nowotworami jajnika typu nieszluzowego [1, 7, 9]. W celu polepszenia efektywności postępowania, równoległe z oceną CA-125, są wprowadzane oznaczenia dodatkowych markerów określających różne wskaźniki biologicznego zachowania guza [2, 7–12]. Jednym z istotnych procesów towarzyszących rozwojowi choroby nowotworowej jest aktywacja układu immunologicznego zapoczątkowana przez kontakt limfocytów T z antygenami guza w obecności MHC w kooperacji z sygnałami kostymulującymi. Następstwem aktywacji limfocytów jest wydzielenie i uwalnianie interleukiny 2 (IL-2) [13, 14], która wiążąc się ze swoistym dla niej receptorem powierzchniowym limfocytów T, powoduje ich stymulację, proliferację i różnicowanie. Aktywacji ulegają również komórki NK i makrofagi [14]. Receptor dla interleukiny 2 (IL-2R) jest zbudowany z trzech niekowalencyjnie związanych łańcuchów polipeptydowych: IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122), IL-2R γ (CD132). Dwa łańcuchy IL-2R β i IL-2R γ są stałymi składowymi powierzchni limfocytów T, a ekspresja łańcucha IL-2R α (55 kD) pojawia się w wyniku aktywacji limfocytów [15, 16]. W czasie aktywnej proliferacji limfocytów T uwalnia się fragment receptora α o masie 45 kD (sIL-2R α). Złuszczony do biologicznych płynów rozpuszczalny receptor jest czu-

łym wskaźnikiem obecności aktywowanych limfocytów T *in vivo* [17–19]. Obecność wysokich stężeń sIL-2R α wykazywano w surowicach pacjentów z różnymi typami nowotworów, istnieją natomiast jedynie pojedyncze doniesienia na temat nieswoistej antynowotworowej odpowiedzi komórkowej mierzonej stężeniem sIL-2R α , zwłaszcza w relacji do równoległej oceny masy nowotworu determinowanej oznaczeniem CA-125. [7, 12, 20–22].

Celem pracy jest porównawcza ocena stężeń sIL-2R α oraz CA-125 w surowicy i płynach chorych ze złośliwymi i łagodnymi nowotworami jajnika oraz analiza zależności między zawartością markerów w miejscu ich wytwarzania a krwiobiegem chorego. Porównano również stężenia obu biomarkerów w relacji do struktury histopatologicznej guza, stopnia zróżnicowania nowotworu i stadium klinicznego zaawansowania nowotworu według FIGO.

Material i metody

Badaniom poddano 130 kobiet z histopatologicznie różnymi nabłonkowymi nowotworami jajnika (79 gruczolakotorbielakoraków i 51 gruczolaków). Chore były hospitalizowane w I Katedrze i Klinice Ginekologii AM we Wrocławiu. Stopień zaawansowania choroby określano opierając się na kryteriach Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO). Histologiczne zróżnicowanie i stadium klinicznego zaawansowania choroby przedstawiono w tabeli 1. W 45 gruczolakotorbielakorakach surowiczych surowicę i płyn wysiękowy pobrano od 29 pacjentek, surowicę i płyn z torbieli uzyskano w 7 przypadkach, a surowicę, płyn torbieli oraz wysięk otrzymano od 8

Tabela 1. Struktura histologiczna i stadium klinicznego zaawansowania gruczolakoraków jajnika według FIGO**Table 1.** Histological structure and FIGO stage in ovarian carcinoma patients (n = 79)

Typ histologiczny (Histologic type)	FIGO								Razem (Total)
	I		II		III		IV		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gruczolakotorbielakorak surowiczy (<i>Serous cystadenocarcinoma</i>)	4	31	1	12,5	24	67	16	73	45
Gruczolakotorbielakorak endometrioidalny (<i>Endometrioid cystadenocarcinoma</i>)	5	38	6	75	6	16,5	2	9	19
Gruczolakotorbielakorak śluzowy (<i>Mucinous cystadenocarcinoma</i>)	3	23	1	12,5	0	0	0	0	4
Raki niezróżnicowane (Undifferentiated <i>carcinoma</i>)	1	8	0	0	6	16,5	4	18	11
Ogółem (Total)	13	100	8	100	36	100	22	100	79

FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników.

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics.

kobiet. W jednym przypadku była dostępna jedynie surowica. W rakach endometrioidalnych na 19 chorych surowicę i płyn torbieli otrzymano od 7, surowicę i wysięk od 8 i oba płyny oraz surowicę od 4 pacjentek. W jednym z czterech przypadków raka śluzowego pobrano surowicę i płyn z torbieli, od jednej pacjentki uzyskano surowicę i płyn wysiękowy, a od dwóch surowicę oraz oba płyny nowotworowe. Raków niezróżnicowanych było 11, w tym w 3 przypadkach uzyskano surowicę i płyn z torbieli, w 7 surowicę i płyn wysiękowy, a w jednym tylko surowicę. Płyn z torbieli występował z reguły u pacjentek z I/II stopniem, a płyn wysiękowy z III/IV stopniem zaawansowania choroby według kryterium FIGO. Większość raków (78%) była słabo i średnio zróżnicowana, odpowiednio: 47% G3 i 31% G2. Pozostałe 22% raków było dobrze zróżnicowanych (G1).

W łagodnych nowotworach jajnika histopatologicznie rozpoznano 9 gruczolakotorbielaków surowiczych, 10 śluzowych i 32 torbiele proste. We wszystkich przypadkach nowotworów łagodnych, obok surowicy, zawsze był dostępny płyn z torbieli.

Od wszystkich pacjentek krew pobierano przed zabiegiem chirurgicznym, a płyny z torbieli i wysięki nowotworowe otrzymywano w czasie zabiegu operacyjnego. Krew obwodową oraz płyny pochodzące z torbieli nowotworowych i/lub jamy otrzewnej wirowano w 1200 × g przez 10 minut, a otrzymane supernatanty i surowice przechowywano do pomiarów w temperaturze –80°C. Stężenie CA-125 oznaczano metodą EIA (QUORUM Diagnostics, Vancouver, Kanada). Graniczne stężenie CA-125 wynosiło 35 U/ml. Wartość sIL-2R α mierzono za pomocą handlowego testu ELISA zgodnie z zaleceniami producenta (R & D Sy-

stems, Minneapolis, USA), przyjmując jako stężenie graniczne najwyższą wartość otrzymaną w grupie osób zdrowych – 2140 pg/ml.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej z zastosowaniem testu Manna-Whitneya, oceniając zależności między stężeniem CA-125 i sIL-2R α a strukturą histologiczną stopniem zróżnicowania nowotworu oraz klinicznego zaawansowania choroby według FIGO. Porównano również zależności między stężeniem sIL-2R α i CA-125 w płynach torbieli, wysiękach i surowicach chorych na złośliwe i łagodne nowotwory jajnika.

Wyniki

W tabeli 2 i 3 przedstawiono stężenia CA-125 i sIL-2R α w surowicach, płynach torbieli i wysiękach różnych nabłonkowych histologicznie złośliwych (2A i 3A) oraz surowicach i płynach torbieli łagodnych nowotworów jajnika (2B \uparrow i 3B \uparrow), uwzględniając medianę i zakres wyników dodatkowych. Zarówno w nowotworach złośliwych, jak i łagodnych stężenia badanych markerów były indywidualnie zróżnicowane. Najwyższe wartości CA-125 stwierdzono w surowicach i płynach nowotworowych pacjentek z gruczolakorakiem surowiczym, a najniższe – z rakiem jajnika typu śluzowego. Przedoperacyjne stężenia sIL-2R α w surowicach i płynach nowotworów złośliwych były niezależne od histologicznej struktury guza. Najwyższe wartości CA-125 w płynach torbieli łagodnych wykazano u kobiet z surowiczym gruczolakorakiem, a najniższe w gruczolakach typu śluzowego i torbielach prostych. sIL-2R α , odmiennie niż

Tabela 2. Stężenie CA-125 w surowicy i płynach nowotworowych pacjentek z gruczolakorakiem jajnika (A) i łagodnym nowotworem jajnika (B) (grupa referencyjna)**Table 2.** CA-125 concentration in sera and tumor effusions of patients with ovarian carcinoma (A) and ovarian benign neoplasms (B) (reference group)

A	Typ histologiczny (Histologic type)	Surowica (Sera)	Płyn torbieli (Cyst fluid)	Wysięk (Ascites)
		CA-125 (U/ml)		
		mediana (median) zakres (range)		
	Gruczolakotorbielakorak surowiczy (<i>Serous cystadenocarcinoma</i>)	1470,0 3,8–33 140,0	51 200,0 1290,0–171 300,0	13 030,0 1220,0–68 270,0
	Gruczolakotorbielakorak endometrioidalny (<i>Endometrioid cystadenocarcinoma</i>)	420,0 22,5–4464,0	11 540,0 1010,0–71 930,0	6770,0 930,0–50 900,0
	Gruczolakotorbielakorak śluzowy (<i>Mucinous cystadenocarcinoma</i>)	45,5 15,0–60,4	2780,0 1550,0–8110,0	570,0 230,0–1540,0
	Rak niezróżnicowany (<i>Undifferentiated carcinoma</i>)	641,0 17,1–4645,0	3640,0 1700,0–10 280,0	7430,0 640,0–31 140,0
	Ogółem (Total)	696,0* 3,8–33 140,0	14 760,0 1010,0–171 300,0	10 410,0 230,0–68 270,0

* Statystycznie istotna różnica stężenia CA-125 w surowicy między gruczolakorakami jajnika a grupą referencyjną ($p < 0,001$).

* Significant difference in CA-125 serum level between ovarian cancer and reference group ($p < 0.001$).

B	Typ histologiczny (Histologic type)	Syrowica (Sera)		Płyn torbieli (Cyst fluid)	
		CA-125 (U/ml)			
		mediana (median)	zakres (range)	mediana (median)	zakres (range)
	Gruczolakotorbielak surowiczy (<i>Serous cystadenoma</i>)	5,8	2,8–31,2	25 350,0	1450,0–86 940,0
	Gruczolakotorbielak śluzowy (<i>Mucinous cystadenoma</i>)	13,25	5,1–73,8	17 520,0	370,0–47 490,0
	Torbielak surowiczy (<i>Serous cyst</i>)	8,0	1,4–58,2	9495,0	150,0–82 210,0
	Ogółem (Total)	8,0	1,4–73,8	1111,0	150,0–86 940,0

CA-125, było najwyższe w płynach torbieli guzów śluzowych i znacznie przekraczało stężenie tego markera oznaczone w gruczolakach surowiczych oraz torbielach prostych.

Na rycinie 1 przedstawiono stężenia CA-125 (A) i sIL-2R α (B) w surowicy, w płynach torbieli i wysiękach pacjentek ze złośliwymi oraz surowicy i płynach torbieli pacjentek z łagodnymi nowotworami jajnika. Niezależnie od histologicznej struktury nowotworu stężenie obu badanych markerów w surowicy było znacznie wyższe u pacjentek z rakiem niż z łagodną zmianą w jajniku ($p < 0,001$). Stężenie CA-125 w płynach torbieli nowotworów łagodnych i złośliwych było zbliżone, a sIL-2R α było istotnie wyższe w płynach pochodzących od chorych z rakiem niż z łagodną chorobą nowotworową ($p < 0,001$) (ryc. 1B). Stężenia obu markerów w płynach nowotworowych

pacjentek z rakiem znacząco przekraczały wartość progową przyjętą dla tych antygenów oznaczanych w surowicy ($p < 0,001$), przy czym stężenia CA-125 były wyższe w płynach torbieli niż w wysiękach nowotworowych ($p = 0,01$). Stężenie sIL-2R α w tej samej grupie chorych było natomiast statystycznie wyższe w wysiękach niż w płynach torbieli ($p = 0,007$) (ryc. 1B). Porównanie obu markerów w nowotworach łagodnych wykazało wyższe stężenie CA-125 w płynach torbieli w porównaniu do surowic ($p < 0,001$) (ryc. 1A) i zbliżone stężenie sIL-2R α w płynach torbieli i odpowiadających im surowicach chorych (ryc. 1B).

Na rycinie 2 przedstawiono zależności między przedoperacyjnym stężeniem CA-125 (A) i sIL-2R α (B) w surowicy, płynach torbieli i wysiękach a stadium zaawansowania choroby według FIGO u badanych chorych na raka jajnika. Stwierdzono

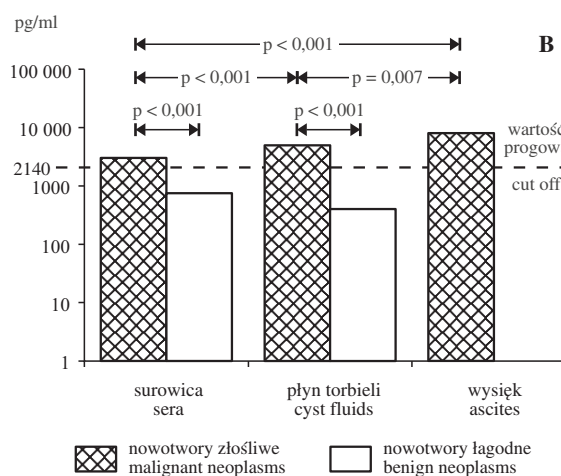
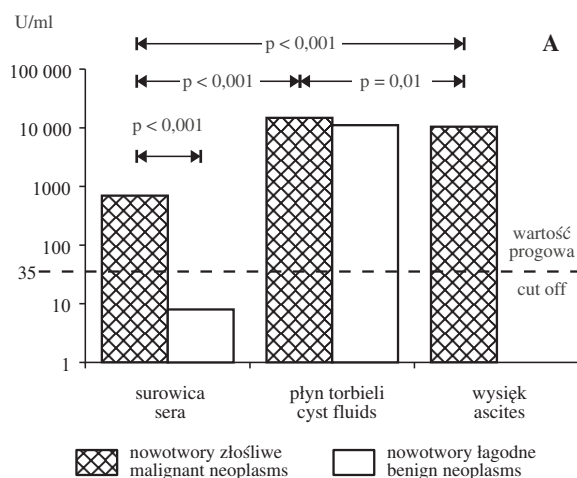
Tabela 3. Stężenie sIL-2R α w surowicy i płynach nowotworowych pacjentów z gruczolakorakiem jajnika (A) i łagodnym nowotworem jajnika (B) (grupa referencyjna)**Table 3.** sIL-2R α concentration in sera and tumor effusions of patients with ovarian carcinoma (A) and ovarian benign neoplasms (B) (reference group)

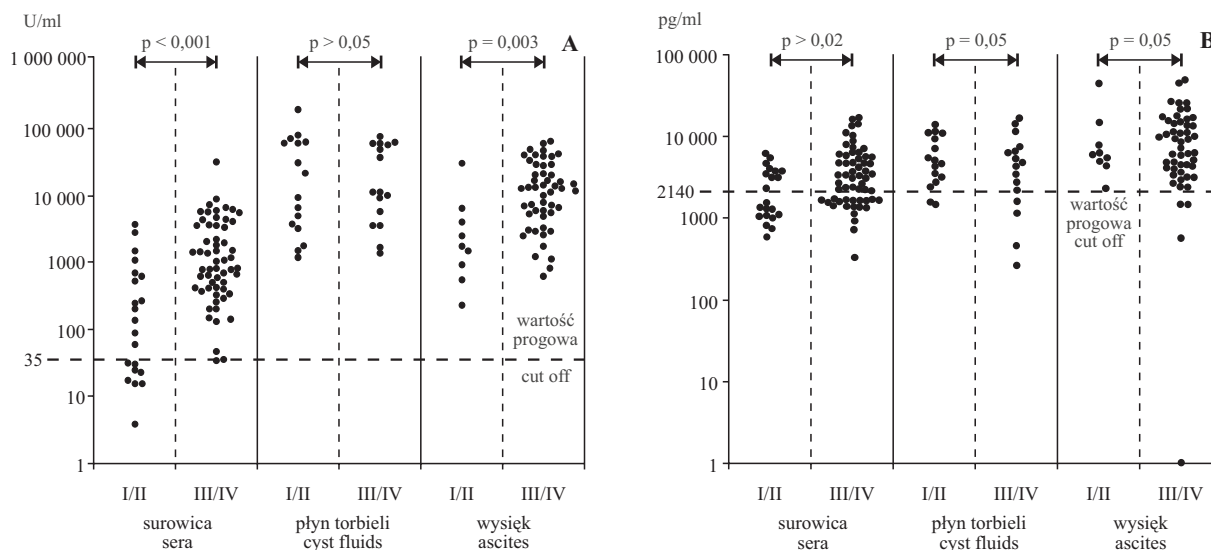
Typ histologiczny (Histologic type)	Surowica (Sera)	Płyn torbieli (Cyst fluid)	Wysięk (Ascites)
Gruczolakotorbielakorak surowiczny (<i>Serous cystadenocarcinoma</i>)	3153,6 315,3–15 292,0	4363,2 270,2–15 672,0	8892,0 586,0–42 724,8
Gruczolakotorbielakorak endometrioidalny (<i>Endometrioid cystadenocarcinoma</i>)	3150,6 817,1–16 216,0	4952,0 464,7–17 280,0	8928,0 2275,6–49 715,4
Gruczolakotorbielakorak śluzowy (<i>Mucinous cystadenocarcinoma</i>)	3904,2 1082,0–5400,0	5596,0 4708,8–9271,8	8408,0 6042,6–46 731,6
Rak niezróżnicowany (<i>Undifferentiated carcinoma</i>)	1722,6 715,0–16 016,4	3642,4 1171,0–6208,0	6000,0 0–28 798,2
Ogółem (Total)	3019,0* 315,3–16 216,0	4952,5** 270,2–17 280,0	8000,2 0–49 715,4

* Statystycznie istotna różnica stężenia sIL-2R α w * surowicy i w ** płynach torbieli między gruczolakorakami jajnika a grupą referencyjną ($p < 0,001$).

* Significant difference in sIL-2R α * serum and ** cyst fluid between ovarian cancer and reference group ($p < 0.001$).

Typ histologiczny (Histologic type)	Surowica (Sera)	Płyn torbieli (Cyst fluid)
Gruczolakotorbielak surowiczny (<i>Serous cystadenocarcinoma</i>)	906,1 501,2–1272,2	795,6 30,4–2765,6
Gruczolakotorbielak śluzowy (<i>Mucinous cystadenoma</i>)	1062,2 335,2–2138,9	1210,1 18,4–6863,4
Torbielak surowiczny (<i>Serous cyst</i>)	680,4 300,0–5227,7	264,8 0–6372,0
Ogółem (Total)	751,0 300,0–5227,7	402,4 0–6863,0

**Ryc. 1.** Stężenie CA-125 (A) i sIL-2R α (B) (wartość mediany) w surowicy i płynach nowotworowych chorych na nowotwory jajnika**Fig. 1.** CA-125 (A) and sIL-2R α (B) concentrations (median values) in sera and tumor effusions from patients with ovarian neoplasms



Ryc. 2. Zależności między stężeniem CA-125 (A) i sIL-2Rα (B) w surowicy, płynie torbieli i wysięgu badanych chorych na raka jajnika a stadiem klinicznego zaawansowania choroby według FIGO

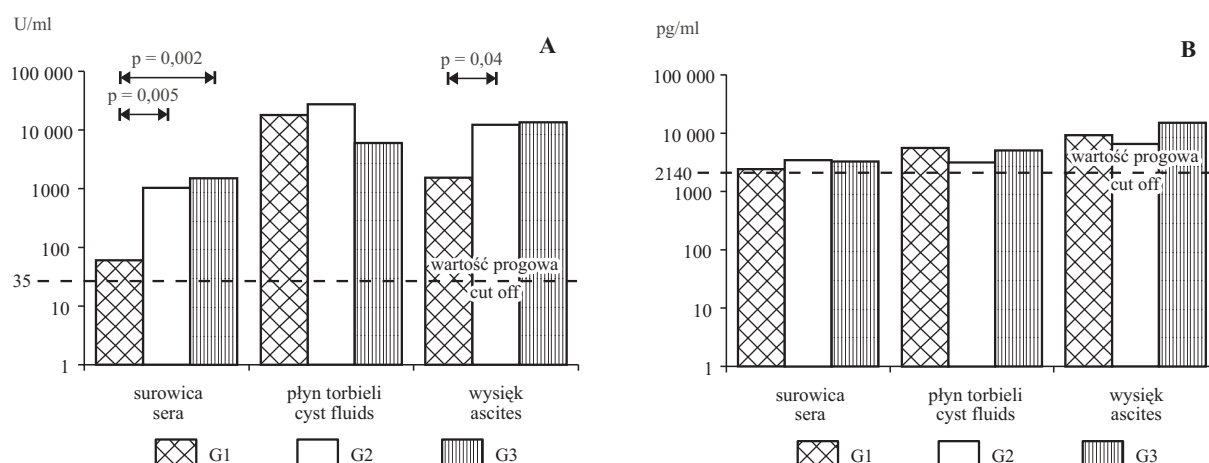
Fig. 2. Relations between CA-125 (A) and sIL-2Rα (B) concentrations in sera, cyst and ascitic fluids from individual patients with ovarian carcinoma according to FIGO stages

istotnie statystycznie różnice w stężeniach CA-125 i sIL-2Rα ocenianych w surowicy pacjentek w zaawansowanych stadiach klinicznych (FIGO III/IV) w porównaniu do zaklasyfikowanych jako FIGO I/II (odpowiednio $p < 0,001$, $p = 0,02$). Podobne porównanie przeprowadzone w płynach nowotworowych wykazało istotną różnicę tylko dla CA-125. Marker ten w płynie wysiękowym chorych z zaawansowaną chorobą wykazywał wartości wyższe niż u chorych z niskim stopniem FIGO ($p = 0,003$). Stężenie sIL-2Rα w torbielach i wysiękach nowotworowych było porównywalne i niezależne od stopnia zaawansowania choroby.

Na rycinie 3 przedstawiono stężenie CA-125

(3A) i sIL-2Rα (3B) w surowicy, płynach torbieli i wysiękach w zależności od stopnia histologicznego zróżnicowania nowotworu. Poziom CA-125 był istotnie wyższy w surowicy i płynach wysiękowych pacjentek ze średnio i nisko zróżnicowanymi nowotworami (dla surowicy: G1 vs G2 $p = 0,005$, G1 vs G3 $p = 0,002$, dla wysięgu G1 vs G2 $p = 0,04$). Stężenie sIL-2Rα zarówno na obwodzie, jak i w płynach nowotworowych było porównywalne i niezależne od stopnia histologicznego zróżnicowania (ryc. 3B).

W tabeli 4 porównano odsetek dodatnich oznaczeń CA-125 i sIL-2Rα w surowicy chorych na łagodne i złośliwe nowotwory jajnika z uwzględ-



Ryc. 3. Zależności między stężeniem CA-125 (A) i sIL-2Rα (B) (wartość mediany) w surowicy, płynie torbieli i wysięgu badanych chorych na raka jajnika a histologicznym zróżnicowaniem nowotworu

Fig. 3. Relations between CA-125 (A) and sIL-2Rα (B) concentrations (median values) in sera, cyst and ascitic fluids from individual patients with ovarian carcinoma and grade of differentiation

Tabela 4. Porównawcza ocena stężeń CA-125 i sIL-2R α w surowicy pacjentów z łagodnymi i złośliwymi nowotworami jajnika z uwzględnieniem stadium zaawansowania choroby według FIGO**Table 4.** Comparable measurement of serum CA-125 and sIL-2R α serum concentrations in patients with benign and malignant ovarian neoplasms considering FIGO stages

Markery (Markers)	Nowotwory łagodne (benign neoplasmas) Dodatnie/ badane (positive/total) %	Raki (carcinomas) Dodatnie/badane (positive/total) %	
		FIGO I/II	FIGO III/IV
CA-125	2/51 (3,9)	14/21 (66,6)	57/58 (98,2)
sIL-2R α	1,51 (2,0)	10/21 (47,6)	39/58 (67,2)
CA-125 + sIL-2R α	3,51 (5,9)	18/21 (85,7)	58/58 (100,0)

nieniem wczesnych (FIGO I/II) i późnych (FIGO III/IV) stadiów klinicznego zaawansowania nowotworu. Lepszym markerem różnicującym raka jajnika jest CA-125, który wykrywa 66,6% raków we wczesnym i 98,2% w późnym stadium zaawansowania choroby, dając 3,9% fałszywie dodatnich wyników. Pomiar sIL-2R α wykazał niższą czułość. Podwyższoną wartość receptora stwierdzono w 47,6% gruczolakoraków we wczesnych stadiach zaawansowania i w 67,2% wysoko zaawansowanych nowotworach, przy czym wartość fałszywie dodatnich wyników wynosiła tylko 2%. Równoległa ocena obu badanych biomarkerów znacznie zwiększyła czułość oznaczeń (do 85,7% w stadiach FIGO I/II i 100% w stadiach FIGO III/IV), przy nieznacznym spadku ich swoistości, dając 5,9% fałszywie dodatnich wyników.

Omówienie

Porównawcza analiza ilościowej oceny stężenia krążących markerów nowotworowych i markerów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej w surowicy i płynach nowotworowych indywidualnych chorych z łagodnymi i złośliwymi nablónkowymi nowotworami jajnika dostarczyła wartościowych informacji dotyczących relacji między miejscem ich syntezy a krążeniem chorego. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami [7, 9, 23] stężenie CA-125 było znacznie wyższe w miejscu jego syntezy niż w surowicy chorych. Stopień wytwarzania i uwalniania tego antygenu z komórek zależy od wielu czynników, takich jak: faza cyklu komórkowego, aktywność proliferacyjna lub nasilenie angiogenezy [24, 25]. Na uwalnianie CA-125 do jam ciała i krwiobiegu chorego może dodatkowo wpływać istnienie bariery fizjologicznej utrudniającej przechodzenie markerów z guza pierwotnego do krwiobiegu. Stężenie antygenu w surowicy może ponadto obniżyć jego degradacja w wątrobie [7, 9, 23, 25, 26].

Zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami autorów [7] i wynikami innych badaczy [12, 20] porównawcza analiza stężeń sIL-2R α w surowicy i płynach nowotworowych wykazała najwyższe wartości tego biomarkera w płynach wysiękowych pacjentek z rakiem jajnika. Dane te sugerują, że głównym źródłem rozpuszczalnego IL-2R α są limfocyty obecne w jamie otrzewnej, co potwierdzają badania Hurteau et al. [12] oraz Bartona et al. [27], którzy wykryli u pacjentek z nowotworem jajnika wysoki poziom mRNA IL-2R α w limfocytach izolowanych z jamy otrzewnej i brak w komórkach samego nowotworu. Te obserwacje [12, 27] oraz wcześniejsze badania autorów [7] i obecne wyniki wskazują, że wzrost poziomu sIL-2R α w surowicy może być zależny od procesu uwalniania i przechodzenia antygenu z jamy otrzewnej do krążenia chorego. Niewykluczone, że sIL-2R α może być również uwalniany przez limfocyty aktywowane antygenami nowotworowymi obecnymi na krążących w krwiobiegu komórkach guza [7, 12, 27].

Podobnie do wcześniej publikowanych danych, dotyczących różnych biomarkerów związanych z komórkami nowotworowymi, stężenie CA-125 było zawsze wyższe w surowicach pacjentów z nowotworami złośliwymi niż łagodnymi. Znaczne różnice dotyczą natomiast odsetka wyników fałszywie dodatnich, który według różnych autorów wahał się od 6 do 52% [8, 28, 29]. Kontrowersyjne dane dotyczące poziomu CA-125 u kobiet z łagodnymi nowotworami mogą być wynikiem różnej struktury histologicznej nowotworu. W obecnych badaniach, podobnie jak w poprzednich, autorzy [7] stwierdzili jedynie 4% fałszywie dodatnich wyników, co można tłumaczyć większą liczbą chorych z torbielami prostymi jajnika, w których wydzielanie CA-125 jest niewielkie [7, 8, 22, 30]. W płynach torbieli łagodnych wartości CA-125 były porównywalne ze stężeniami tego antygenu uzyskanymi z płynów torbieli osób chorych na raka i znacznie przekraczały war-

tość referencyjną ustaloną dla surowic prawidłowych, co świadczy o małej przydatności CA-125 w diagnostyce różnicowej płynów nowotworowych nieznanego pochodzenia [7, 9].

W dostępnym piśmiennictwie istnieją duże rozbieżności dotyczące oznaczeń krążącego receptora dla IL-2 u chorych z łagodnym nowotworem jajnika. W tych badaniach odsetek fałszywie dodatnich wyników wahał się w granicach 10–95% [20–22]. W obecnych i wcześniejszych badaniach własnych odsetek fałszywie dodatnich wyników wyniósł jedynie 2–3% [7]. Te kontrowersyjne obserwacje mogą wynikać ze współistniejącego procesu zapalnego, który został wykluczony u osób chorych, badanych przez autorów niniejszego artykułu. Mimo wysokiej swoistości, czułość oznaczeń sIL-2R α w surowicy chorych na raka jajnika była stosunkowo niska i wynosiła dla wczesnych stadiów choroby 47,6%, a dla wysoko zaawansowanych nowotworów 67,2%. Ocena stężeń sIL-2R α w płynach torbieli nowotworowych potwierdziła wcześniejsze wyniki de Bruijn et al. [20] oraz obserwacje własne [7], w których wykazano znacząco wyższe wartości markera u chorych ze zmianami złośliwymi niż z łagodnymi. Wynik ten wskazuje na możliwość zastosowania sIL-2R α w diagnostyce różnicowej płynów z jam ciała o nieznanym pochodzeniu.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją zaledwie pojedyncze doniesienia dotyczące zależności między stężeniem CA-125 a stopniem histologicznego zróżnicowania raka jajnika, przy czym badania te dotyczyły jedynie surowic chorych [24, 31–33]. Nie ma natomiast danych na temat zależności między wartościami sIL-2R α a stopniem zróżnicowania nowotworu. W badaniach własnych stężenie CA-125 było znacznie wyższe w surowicach i płynach wysiękowych chorych z mniej zróżnicowanymi nowotworami, nie wykazano natomiast takiej zależności w płynach torbieli. Wzrost poziomu CA-125 w rakach jajnika sklasyfikowanych jako G2 i G3 był wcześniej opisywany, chociaż nie wszyscy autorzy potwierdzali

taką zależność [24, 31–33]. Wysokie stężenie CA-125 w surowicy chorych z nisko zróżnicowanymi rakami można częściowo wyjaśnić wzrostem poziomu czynników angiogennych w płynie wysiękowym, które ułatwiają uwalnianie markerów z miejsca powstawania do krwiobiegu [34]. Stężenie sIL-2R α w surowicy i płynach nowotworowych chorych na raka jajnika było wysokie i niezależne od stopnia histologicznego zróżnicowania, co potwierdza, że głównym źródłem pochodzenia tego receptora są aktywowane limfocyty, a nie komórki nowotworowe [12, 27].

Podobnie do wcześniejszych obserwacji autorów artykułu [7, 9] i zgodnie z wynikami innych badaczy [20–22, 30] stężenie CA-125 i sIL-2R α w surowicach chorych na raka jajnika było istotnie zależne od stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji FIGO. W płynach pochodzenia nowotworowego wartości sIL-2R α były porównywalne i niezależne od stadium zaawansowania choroby, stężenie CA-125 było natomiast wyższe, statystycznie istotne w wysiękach pochodzących od chorych z III/IV stopniem według FIGO. Brak wyraźnych zależności między poziomem krążących markerów w płynach pochodzenia nowotworowego a stadium klinicznego zaawansowania choroby jest trudny do wyjaśnienia, ponieważ bardzo wiele różnych czynników może być odpowiedzialnych za występowanie tego zjawiska [25]. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że np. wzrost miejscowej angiogenezy, który najprawdopodobniej ujawnia się na wczesnych etapach rozwoju raka jajnika może pośrednio ułatwiać wymianę białek w obrębie jamy otrzewnej [34].

Uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje własne [7], że ocena przedoperacyjnych stężeń sIL-2R α w surowicy chorych może być istotna jako uzupełnienie rutynowych oznaczeń stężenia CA-125 w klinice raka jajnika. Wyniki tych badań wyraźnie wskazują, że łączny pomiar obu markerów zwiększa wykrywalność raka jajnika u osób w I/II stadium choroby do 85,7%, a u chorych w stadium III/IV wg FIGO do 100% przy nieznacznym wzroście fałszywie dodatnich wyników do 5,9%.

Piśmiennictwo

- [1] **Jacobs I, Bast RC Jr:** The CA-125 tumor-associated antigen: a review of the literature. *Hum Rep* 1989, 4, 1–12.
- [2] **van Dalen A, Favier J, Burges A, Hasholzner U, de Bruijn HWA, Dobler-Girdziunaite D, Dombi VH, Fink D, Giai M, Mc Ging P, Harłodzińska A, Kainz Ch, Markowska J, Molina R, Sturgeon C, Bowman A, Einarsson R:** Prognostic significance of CA-125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000, 79, 444–450.
- [3] **Petignat P, Joris F, Obrist R:** How CA 125 is used in routine clinical practice. *Eur J Cancer* 2000, 36, 1933–1937.
- [4] **Mandeville H, Rustin GJS:** The role of CA 125 in epithelial ovarian carcinoma. *JBUON* 2002, 7, 13–17.
- [5] **Tuxen MK, Söletormos G, Dombernowsky P:** Serum tumor marker CA-125 for monitoring ovarian cancer during follow-up. *Scand J Clin Lab Invest* 2002, 62, 177–188.
- [6] **Leitao M, Boyd J:** Preoperative CA-125 levels in patients with hereditary compared to sporadic epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002, 84, 413–415.

- [7] **Sedlaczek P, Frydecka I, Gabryś M, van Dalen A, Einarsson R, Harłodzińska A:** Comparative analysis of CA-125, tissue polypeptide specific antigen, and soluble interleukin-2 receptor α levels in sera, cyst, and ascitic fluids from patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2002, 95, 1886–1893.
- [8] **Schutter EMJ, Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P, Verheijen RHM:** The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA-125, CA15-3, and CA72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187, 385–392.
- [9] **Harłodzińska A, Sedlaczek P, van Dalen A, Rozdolski K, Einarsson R:** TPS and CA-125 levels in serum, cyst fluid and ascites of patients with epithelial ovarian neoplasms. *Anticancer Res* 1997, 17, 4473–4478.
- [10] **Senapad S, Neungton S, Thirapakawong C, Suphanit I, Hangsubcharoen M, Thamintorn K:** Predictive value of the combined serum CA-125 and TPS during chemotherapy and before second – look laparotomy in epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000, 20, 1297–1300.
- [11] **Devine PL, Mc Guckin MA, Quin RJ, Ward BG:** Predictive value of the combination of serum markers, CA-125, CASA and TPS in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995, 5, 170–178.
- [12] **Hurteau JA, Simon HU, Kurman C, Rubin L, Mills GB:** Levels of soluble interleukin-2 receptor- α are elevated in serum and ascitic fluid from epithelial ovarian cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170, 918–928.
- [13] **Altman A, Mustelin T, Coggeshall KM:** T lymphocyte activation: a biological model of signal transduction. *Crit Rev Immunol* 1990, 10, 347–391.
- [14] **Mocellin S, Wang E, Marincola FM:** Cytokines and immune response in the tumor microenvironment. *J Immunother* 2001, 24, 392–407.
- [15] **Waldman TA:** The interleukin-2 receptor. *J Biol Chem* 1991, 266, 2681–2684.
- [16] **Kelso A:** Cytokines and their receptors: An overview. *Ther Drug Monit* 2000, 22, 40–43.
- [17] **Rubin LA, Nelson D:** The soluble interleukin-2 receptor: biology, function and clinical application. *Ann Intern Med* 1990, 113, 619–645.
- [18] **Brunetti G, Bossi A, Baiardi P, Jedrychowska I, Pozzi U, Bacchella L, Barnardo G:** Soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) in monitoring advanced lung cancer during chemotherapy. *Lung Cancer* 1999, 23, 1–9.
- [19] **Lissoni P, Barni R, Rovelli F, Viviani S, Maestroni GJM, Conti A, Tancini G:** The biological significance of soluble interleukin 2 receptors in solid tumors. *Eur J Cancer* 1990, 26, 33–36.
- [20] **de Bruijn HWA, tenHoor KA, van der Zee AGJ:** Serum and cystic fluid levels of soluble interleukin-2 receptor- α in patients with epithelial ovarian tumors are correlated. *Tumor Biol* 1998, 19, 160–166.
- [21] **Gaducci A, Ferdeghini M, Malagnino G, Prontera C, Fanucchi A, Annichiarico C, Bianchi R, Fioretti P, Facchini V:** Elevated serum levels of neopterin and soluble interleukin-2 receptor in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994, 52, 386–391.
- [22] **Hurteau JA, Woolas RP, Jacobs IJ, Oram DC, Kurman CC, Rubin LA, Nelson DL, Berchuck A, Bast RC Jr, Mills GB:** Soluble interleukin-2 receptor α is elevated in sera of patients with benign ovarian neoplasms and epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995, 76, 1615–1620.
- [23] **Harłodzińska A, Bar JK, Gawlikowski W, Richter R, Cisko M:** CA-125 and carcinoembryonic antigen levels in cyst fluid, ascites and serum of patients with ovarian neoplasms. *Ann Chir Gynecol* 1991, 80, 368–375.
- [24] **Paulsen T, Marth Ch, Kærn J, Nustad K, Kristensen GB, Tropé C:** Effects of paclitaxel on CA-125 serum levels in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000, 76, 326–330.
- [25] **Stieber P:** Sensible use of tumor markers. *J Lab Med* 2001, 25, 327–336.
- [26] **Fleuren GJ, Nap M, Aalders JG, Trimbos JB, de Bruijn HWA:** Explanation of the limited correlation between tumor CA-125 content and serum CA-125 antigen levels in patients with ovarian tumors. *Cancer* 1987, 60, 2437–2442.
- [27] **Barton DPJ, Blanchard DK, Wells AF, Nicosia SV, Roberts WS, Cavanagh D, Djeu JY:** Expression of interleukin-2 receptor α (IL-2R α) mRNA and protein in advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 1994, 14, 761–772.
- [28] **Høgdall EVS, Høgdall CK, Tingulstad S, Hagen B, Nustad K, Xu F-J, Bast RC, Jacobs IJ:** Predictive values of serum tumour markers tetranectin, OVX1, CASA and CA-125 in patients with a pelvic mass. *Int J Cancer* 2000, 89, 519–523.
- [29] **Halim A-B, El-Ahmady O, El-Sokkary F, Motawi T:** How can you choose a biological marker panel for gynecological cancer? *Cancer J* 1993, 6, 201–207.
- [30] **Shabana A, Onsrud M:** Tissue polypeptide-specific antigen and CA-125 as serum tumor markers in ovarian carcinoma. *Tumor Biol* 1994, 15, 361–367.
- [31] **Peters-Engl Ch, Medl M, Ogris E, Leodolter S:** Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and cancer antigen 125 (CA-125) in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 1995, 15, 2727–2730.
- [32] **Chen Ch-A, Cheng W-F, Lee Ch-N, Chen T-M, Kung Ch-ChS, Hsieh F-J, Hsieh Ch-Y:** Serum vascular endothelial growth factor in epithelial ovarian neoplasms: Correlation with patient survival. *Gynecol Oncol* 1999, 74, 235–240.
- [33] **Tempfer C, Obermair A, Hefler L, Haeusler G, Gitsch G, Kainz Ch:** Vascular endothelial growth factor serum concentrations in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1998, 92, 360–363.
- [34] **Harłodzińska A, Sedlaczek P, Kulpa J, Gryboś M, Wójcik E, van Dalen A, Einarsson R:** Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentration in sera and tumor effusions from patients with ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 2004, 24, 1149–1158.

Adres do korespondencji:

Paweł Sedlaczek
Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej AM
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 7
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.07.2004 r.

Po recenzji: 15.07.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 9.08.2004 r.

Received: 2.07.2004

Revised: 15.07.2004

Accepted: 9.08.2004