

# Znaczenie diagnostyczne markera CA 72-4 u chorych z rakiem żołądka

Wroński K. \*, Tenderenda M.

Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

\*Adres do korespondencji:

Klinika Chirurgii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź

Konrad Wroński e-mail: [konradwronski@poczta.wp.pl](mailto:konradwronski@poczta.wp.pl)

**Słowa kluczowe:** rak żołądka, marker nowotworowy, CA 72-4, CA 19-9, CEA.

## Wstęp

W ostatnich latach dzięki szybkiemu rozwojowi immunologii i wprowadzeniu nowoczesnych metod diagnostycznych zidentyfikowano w płynach ustrojowych immunogenne substancje, które są wytwarzane przez komórki nowotworowe. Substancje te nazywamy markerami nowotworowymi. Z biochemicznego punktu widzenia markery są białkami, hormonami, lipidami i cząsteczkami cukrowymi, które są wydzielane przez komórki nowotworowe do płynów ustrojowych, jak również mogą być zlokalizowane na powierzchni komórki lub pochodzić z komórek nienowotworowych, które są stymulowane sąsiadującymi zmianami proliferacyjnymi. Do diagnostyki onkologicznej i monitorowania proliferacji guza służą markery krążące we krwi chorego na chorobę nowotworową. Nie można jednoznacznie powiedzieć, że dana osoba choruje na nowotwór, biorąc pod uwagę tylko jednorazowe oznaczenie poziomu markera nowotworowego we krwi.

Marker o dużej trafności to taki, który możliwie kompletnie i poprawnie wykrywa wśród badanych tę chorobę, którą powinien wykryć. Markery cechują się dwoma podstawowymi i charakterystycznymi parametrami: czułością i specyficznością. Czułość jest to odsetek chorych z chorobą nowotworową, u których wartości uzyskane w teście są dodatnie.

Swoistość oznacza w jakim odsetku badanych przypadków, w których nie występuje choroba nowotworowa, wynik testu jest ujemny. Czułość i swoistość zachowują się przeciwstawnie: marker o wysokiej czułości ma zazwyczaj niższą swoistość i odwrotnie. Wysoki poziom czułości powoduje pojawienie się dużej ilości wyników fałszywie dodatnich, co wpływa na obniżenie swoistości, a wraz z tym wzrastają zadania w zakresie klinicznej weryfikacji wyników. Marker „idealny” to taki, który ma pełną czułość i swoistość. Rak żołądka to obecnie jeden z najczęściej występujący nowotworów złośliwych u ludzi. W skali świata stanowi on drugą przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych mimo, że według niektórych analiz statystycznych stopniowo maleje wskaźnik zachorowalności na ten rodzaj nowotworu.

W Polsce na raka żołądka według Krajowego Rejestru Nowotworów w 1999 roku zachorowało 3588 mężczyzn i 2026 kobiet, a zmarło 3894 mężczyzn i 2089 kobiet. Dlatego tak ważne jest znalezienie optymalnego markera, który pozwoliłby na wczesne wykrywanie choroby nowotworowej, a następnie dokładne monitorowanie chorych po operacji potencjalnie radykalnej w celu wczesnego wykrycia nawrotu choroby.

## Badania nad CA 72-4

CEA, CA 19-9 i CA 72-4 to podstawowe markery nowotworowe używane do diagnostyki raka żołądka. Antygen rakowo-płodowy został po raz pierwszy wyizolowany w 1965 roku przez Golda i Freedmana. Jego podwyższone stężenie występuje u chorych na raka jelita grubego i odbytu, żołądka, trzustki, szyjki macicy i płuca. Prawidłowe wartości stężenia u osób zdrowych wynoszą do 5 µg/L. Przydatność diagnostyczna CEA jest ograniczona przez małą czułość w raku żołądka, co oznacza, iż prawidłowe stężenie nie wyklucza obecności nowotworu. Zdecydowanie większe znaczenie ma ten marker w monitorowaniu chorych na raka jelita grubego, w zakresie wykrywania przerzutów nowotworowych i/lub wznowy miejscowej (follow-up).

Z kolei glikoproteinowy antygen CA 19-9 jest markerem uwalnianym przez proliferujące komórki raka trzustki, żołądka i okrężnicy. Prawidłowe stężenie mieści się w granicach od 0 do 37 kU/L. Wykazuje on bardzo dużą czułość i swoistość w porównaniu z CEA u chorych na raka gruczołowego trzustki [1,2].

Marker CA 72-4 jest mucyną ważącą 220-400 kd i prawidłowym stężeniu do 6 kU/L.

W przeprowadzonych w ostatnich latach badaniach u większości chorych ze zweryfikowanym rakiem żołądka badano poziom trzech markerów nowotworowych we krwi przed zabiegiem operacyjnym. W wielu badaniach wykazano, że bardzo wysoki poziom jednego z trzech markerów CA 72-4, CEA czy Ca 19-9 przed zabiegiem operacyjnym przemawiał za przerzutami do węzłów chłonnych [3,4,5,6]. W pracy Guadagni'ego i wsp. udowodniono, że najbardziej przydatnym spośród tych trzech markerów do określenia przerzutów w węzłach chłonnych jest CA 72-4 [7]. Natomiast Ikeguchi i wsp. przedstawili w swojej pracy nieco odmienny pogląd uznając, że najlepszym markerem mówiącym o przerzutach nowotworu w węzłach chłonnych jest CEA, natomiast CA 72-4 trafnie wskazuje na przerzuty do otrzewnej [8].

W większości doniesień nie wykazano związku między poziomem markerów nowotworowych CA 72-4, CA 19-9 i CEA a typem histologicznym raka żołądka [5,9], chociaż istnieją również badania, w których autorzy próbowali wykazać zależność pomiędzy niską czułością markerów a typem rozlanym raka żołądka [10] oraz wysoką czułością i swoistością CA 72-4, CA 19-9 i CEA w tym typie raka [11]. Wykazano natomiast dodatnią zależność między poziomem markera CA 72-4 a stopniem zaawansowania raka żołądka [12,13]. W badaniach Mandrowskiego i wsp. stwierdzono, że u chorych z wysokimi poziomami markerów CA 72-4 i CEA proces nowotworowy przekraczał błonę surowiczą żołądka, natomiast przy niskich stężeniach zajęta była tylko błona mięśniowa [14]. Wysoki poziom markera CA 72-4 u chorych z rakiem żołądka przed zabiegiem operacyjnym zwiększał o 4,2 razy ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej po zabiegu operacyjnym niż u chorych z niskim poziomem tego markera po operacji [15].

Aktualnie koszt oznaczenia poziomu tych trzech markerów we krwi wynosi około 100,00 PLN, a, co za tym idzie, są one ekonomiczną, czułą i specyficzną metodą do monitorowania chorych po zabiegach operacyjnych potencjalnie radykalnych.

## Podsumowanie

Określanie stężenia markerów nowotworowych staje się coraz lepszą i pewniejszą metodą pozwalającą na wykrywanie i diagnostykę choroby nowotworowej. Marker CA 72-4 spełnia najlepiej kryteria markera „idealnego” spośród wszystkich markerów nowotworowych możliwych do wykorzystania w raku żołądka. Jego poziom we krwi chorego jest ściśle związany z zaawansowaniem choroby nowotworowej. W wielu doniesieniach naukowych udowodniono, że, obok klasyfikacji TNM, wielkości guza i klasyfikacji wg Borrmann'a, określenie wysokiego poziomu CA 72-4 przed zabiegiem operacyjnym współlistnieje z ryzykiem nawrotu choroby po zabiegu operacyjnym. Zastosowanie w diagnostyce CA 72-

4 wraz z innymi markerami tj. CEA i CA 19-9 oznaczanymi u chorych z rakiem żołądka pozwala na bardzo dokładne monitorowanie i prawidłowe rokowanie po zabiegu operacyjnym wykonanym jako radykalny [9,16]. W dobie szybkiego postępu w zakresie rozwoju metod wykrywania bardziej czułych i specyficznych markerów nowotworowych można mieć nadzieję, że wkrótce będzie możliwe precyzyjne identyfikowanie w pełni swoistych markerów procesu rakowacenia.

## Piśmiennictwo

1. Pezzili R, Billi P, Plate L, Laudadio MA, Sprovieri G.: Serum CA 242 in pancreatic cancer. Comparison with CA 19-9 and CEA. *Int J Gastroenterology* 1995; 27: 296-299.
2. Nazali O, Bozdogan AD, Tansug T et al.: The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1750-1752.
3. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A et al.: Preoperative positivity of serum tumor makers is a strong predictor of hematogenous recurrence of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2001 Dec; 78(4): 253-8.
4. Kodera Y, Yamamura Y, Torii A et al.: The prognostic value of preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 in patients with gastric cancer. *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 49-53.
5. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A et al.: Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999; 57: 55-62.
6. Horie Y, Miura K, Matsui K et al.: Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1991-1997.
7. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M et al.: Correlation between positive CA 72-4 serum levels and lymph node involvement in patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 1993 Nov-Dec; 13(6B): 2409-13.
8. Ikeguchi M, Katano K, Saitou H et al.: Pre-operative serum levels of CA 72-4 in patients with gastric adenocarcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 1997; 44: 866-871.
9. Rejane M et al.: Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9 and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. *Rev. Hosp. Clin.* Vol.57 no.3 Sao Paulo May/June 2002.
10. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S et al.: Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin. Gastroenterology* 2001; 32: 41-44.
11. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S et al.: The clinical efficacy of CA 72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA. *Int Surg* 1995; 80: 45-48.
12. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M et al.: CA 72-4 serum marker – a new tool in the management of carcinoma patients. *Cancer Invest.* 1995; 13(2): 227-38.
13. Martin-Perez E, Fernandez-Arjona M, Baza B et al.: Determination of the tumor marker CA 72-4 in gastric carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 1993 Feb; 83(2): 92-6.
14. Mandrowski S, Lourenco LG, Forones NM et al.: CA 72-4 and CEA in serum and peritoneal washing in gastric cancer. *Gastroenterology* 2002 Jan-Mar; 39(1): 17-21.
15. Gaspar MJ, Arribas I, Coca MC et al.: Prognostic value of carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 72-4 in gastric carcinoma. *Tumour Biol.* 2001 Sept-Oct; 22(5): 318-22.
16. Safi F, Kuhns V, Berger HG, Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Int J Biol Markers.* 1995 Apr-Jun; 10(2): 100-6.