

Anna Markowska<sup>1</sup>, Karolina Jaszczyńska-Nowinka<sup>2</sup>

Received: 12.06.2012

Accepted: 26.06.2012

Published: 31.07.2012

## Nowe markery w raku jajnika

New markers in ovarian cancer

## Новые маркеры в раке яичника

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Correspondence to: Dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, e-mail: annamarkowska@vp.pl

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Markery nowotworowe są wielkocząsteczkowymi substancjami wytwarzanymi w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór zarówno przez komórki nowotworowe, jak i komórki zdrowe. Markerem może być także substancja oznaczona w tkance guza, która wykazuje inną immunoreaktywność niż w tkankach zdrowych. Markery nowotworowe służą do wykrycia choroby, monitorowania skuteczności leczenia, a także wykrycia wznowy. Najbardziej uznanym markerem dla raka jajnika jest CA-125, którego podwyższone stężenie występuje w około 80% raków sutowych i wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby. Do wykrycia wczesnych stadiów raka jajnika stosuje się HE4 (*human epididymis protein*). Na wartości stężenia CA-125, badaniu przezpochwowym i stanie menopauzalnym oparty jest algorytm RMI (Risk of Malignancy Index). Innymi algorytmami stosowanymi w raku jajnika są OVA-1 (oparty również na wartości CA-125, stanie menopauzalnym i czterech markerach proteomicznych) oraz ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), włączając do badania wartość CA-125 i HE4. Markerami mającymi mniejsze znaczenie w raku jajnika są:

- CA-19-9 (*gastrointestinal cancer antigen*) – stosowany w rakach przewodu pokarmowego (w tym raku trzustki), ale również w raku śluzowym jajnika;
- CEA (*carcinoembryonic antigen*) – marker dla raków przewodu pokarmowego, w tym raka jelita grubego i żołądka, ale też raka śluzowego jajnika;
- CA-15-3 (MUC1) – uznany marker dla raka piersi, którego stężenie wzrasta w zaawansowanych stadiach raka jajnika;
- YKL-40 (ludzka chrząstkowa glikoproteina) – wykrywająca wczesne stadia raka jajnika i jego wznowy;
- kisspeptyna (KiSS-1) – związana z hamowaniem przerzutowania w jasnokomórkowym raku jajnika;
- HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* ) – związany z opornością na leczenie chemiczne, podobnie jak klusteryna;
- E-kadheryna, SDF-1 (*stromal-derived factor-1*) i metadheryna – związane są z przerzutowaniem;
- markery enzymatyczne COX-1 i COX-2 – korelują z progresją choroby, a wzrost stężenia COX-2 świadczy o oporności na chemioterapię.

**Słowa kluczowe:** markery raka jajnika, CA-125, HE4, ROMA, YKL-40, KiSS-1, HIF-1 $\alpha$ , E-kadheryna, SDF-1

### Summary

Neoplastic markers represent high molecular weight substances produced both by neoplastic and healthy cells in response to a developing tumor. A marker may also involve any assayable substance in tumor tissue which manifests immunoreactivity distinct from that in normal tissues. Neoplastic markers serve in the detection of the disease, monitoring of treatment efficacy and in the detection of a relapse. In the case of ovarian cancer, the most recognizable marker involves CA-125, an elevated level of which is detected in around 80% serous carcinomas and

which increases as the disease progresses. Early stages of ovarian carcinomas are detected by estimation of HE4 (human epididymis protein). The Risk of Malignancy Index (RMI algorithm) is based on the estimation of the CA-125 level, transvaginal ultrasound examination and condition of menopause. Other algorithms used in ovarian carcinoma include OVA-1, based also on CA-125 level, menopausal status and on four proteomic markers, and ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), based on CA-125 and HE4. Other markers of less pronounced importance for ovarian carcinoma include:

- CA-19-9 (antigen of gastrointestinal carcinoma) – of particular use in carcinomas of gastrointestinal tract, including pancreatic carcinoma but also mucous ovarian carcinoma;
- CEA (carcinoembryonic antigen) – a marker of alimentary tract carcinomas, including colorectal carcinoma, gastric carcinoma but also mucous ovarian carcinoma;
- CA-15-3 (MUC1) – the recognized marker of breast carcinoma, the concentration of which increases in advanced stages of ovarian carcinoma;
- YKL-40 (glycoprotein of human cartilage) – allowing detection of early stages of ovarian carcinoma and its relapses;
- kisspeptin (KiSS-1) – associated with the inhibition of metastases in clear-cell ovarian carcinoma;
- HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ) – similarly to clusterin, linked to resistance to chemotherapy;
- E-cadherin, SDF-1 and metadherin linked to the development of metastases;
- enzymatic markers COX-1 and in particular COX-2 correlate with the progress of the disease while an increased COX-2 level indicates resistance to chemotherapy.

**Key words:** ovarian cancer markers, CA-125, HE4, ROMA, YKL-40, KiSS-1, HIF-1 $\alpha$ , E-cadherin, SDF-1

## Содержание

Опухолевые маркеры это мультимолекулярные вещества, образуемые как опухолевыми, так и здоровыми клетками в ответ на развитие новообразования. Маркером может быть также вещество, определенное в ткани опухоли, проявляющее другую иммунореактивность, чем здоровые ткани. Опухолевые маркеры служат для выявления болезни, отслеживания результативности лечения, а также выявления рецидива. Самый признанный маркер рака яичника это CA-125, повышенная концентрация которого наблюдается у около 80% серьезных раков и растет параллельно последующим стадиям болезни. Для выявления ранних стадий рака яичника используют маркер HE4 (*human epididymis protein*). На значении концентрации CA-125, влагалищном исследовании и менопаузальном состоянии основан алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index). Другие алгоритмы, применяемые в раке яичника, это OVA-1 (также основан на значении CA-125, менопаузальном состоянии и четырех протеомических маркерах), а также ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), включающий в исследование значение CA-125 и HE4. Маркеры, имеющие меньшее значение в раке яичника, это:

- CA-19-9 (*gastrointestinal cancer antigen*) – применяемый в раке ЖКТ (в том числе в раке поджелудочной железы), а также в слизистом раке яичника;
- CEA (*carcinoembryonic antigen*) – маркер для карцином ЖКТ, в том числе рака толстой кишки и желудка, а также слизистого рака яичника;
- CA-15-3 (MUC1) – признанный маркер для рака молочной железы, концентрация которого растет при продвинутых стадиях рака яичника;
- YKL-40 (хрящевой гликопротеин человека) – выявляющий ранние стадии рака яичника и его рецидивы;
- кассептин (KiSS-1) – связан с торможением метастазирования в светлоклеточном раке яичника;
- HIF-1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* ) – связан с резистентностью к химической терапии, так же как clusterin;
- E-cadherin, SDF-1 (*stromal-derived factor-1*) и metadherin – связаны с метастазированием;
- Энзиматические маркеры ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – коррелируют с прогрессом болезни, причем рост концентрации ЦОГ-2 свидетельствует об устойчивости к химиотерапии.

**Ключевые слова:** маркеры рака яичника, CA-125, HE4, ROMA, YKL-40, KiSS-1, HIF-1 $\alpha$ , E-cadherin, SDF-1

Markery nowotworowe są to wielocząsteczkowe substancje – białka, hormony, enzymy, glikoproteiny – wytwarzane zarówno przez komórki nowotworowe, jak i zdrowe tkanki organizmu w odpowiedzi na rozwijający się nowotwór. Wykrywa się je w płynach ustrojowych, głównie w surowicy krwi – stąd też nazywa markery krążące, niemniej markerem może być każda substancja oznaczona w tkance guza, która wykazuje inną

Neoplastic markers represent high molecular weight substances – proteins, hormones, enzymes, glycoproteins – produced both by neoplastic and healthy cells in response to developing tumor. They may be detected in body fluids, mainly in serum hence their name *circulatory markers*, nevertheless any assayable substance in tumor tissue which manifests immunoreactivity distinct from that in normal tissues may

immunoreaktywność niż w tkankach zdrowych. Istnieją markery, które mogą być oznaczane zarówno w tkankach, jak i płynach ustrojowych.

Markery nowotworowe służą do:

- Wykrycia choroby w badaniach kontrolnych oraz skryningowych. Zaleca się badania przesiewowe oznaczania CA-125 u nosicieli mutacji *BRCA1*; mogą być użyteczne przed podjęciem decyzji o profilaktycznej adnektomii lub dla opcji konserwatywnej – ponieważ nie wszystkie kobiety akceptują zabieg chirurgiczny – jeśli jajniki nie wykazują żadnych podejrzanych zmian w USG przezpochwowym, a stężenie CA-125 jest stabilne w kolejnych badaniach<sup>(1)</sup>.
- Badania różnicującego guz zlokalizowany w obrębie miednicy mniejszej. Oprócz kolonoskopii badanie CA-125, CA-19-9 i CEA może ułatwić różnicowanie między pierwotnym guzem jajnika a przerzutowym<sup>(2,3)</sup>.
- Oceny zaawansowania. Bardzo wysokie stężenia markera świadczą zwykle o rozsianej chorobie<sup>(3,4)</sup>.
- Monitorowania skuteczności leczenia. Obniżenie stężenia markera świadczy o optymalnej cytoredukcji, a także o dobrej odpowiedzi na leczenie chemiczne<sup>(5)</sup>.
- Wykrywania wznowy raka. W przypadku całkowitej remisji wzrost stężenia markera jest sygnałem do wdrożenia badań dodatkowych wykrywających nawrót raka<sup>(6)</sup>.

Poniżej omówiono wybrane markery w raku jajnika.

CA-125 jest glikoproteiną, której stężenie w surowicy krwi u osób zdrowych nie przekracza 35 U/ml. Podwyższone stężenie występuje w około 80% raków surowicznych i w 30% innych typów histologicznych (głównie raki jasnokomórkowe i endometrioidalne). Stężenie CA-125 jest podwyższone w ponad 90% zaawansowanych raków jajnika i w 50% w stopniach wczesnych. Jest wyższe w rakach mniej dojrzałych histologicznie, a także w obecności wodobrzusza. Uważa się, że CA-125 jest standardowym markerem dla nieśluzowego raka jajnika<sup>(7-9)</sup>. Marker CA-125 ma szereg zastosowań:

- Ustalono, że oznaczanie stężenia CA-125 powinno być wykonywane wraz z przezpochwowym badaniem ultrasonograficznym u kobiet nosicieli mutacji *BRCA1/2*. Jego całkowita wartość, jak również zmiany stężeń mogą zaważyć o wykonaniu profilaktycznej adnektomii<sup>(1)</sup>.
- Oznaczanie CA-125 jest użyteczne w różnicowaniu pierwotnych raków jajnika i przerzutowych, a także guzów nabłonkowych i nienabłonkowych w narządzie rodym<sup>(2,3)</sup>.
- Oznaczając stężenie CA-125, można przewidzieć możliwe skutki operacji cytoredukcyjnej. W analizie Kanga i wsp.<sup>(10)</sup> średnie stężenia CA-125 w grupie chorych poddanych pierwotnej operacji wynosiły 721 U/ml, a w grupie, której zaproponowano neoadiuwantową chemioterapię – średnio 1682 U/ml. Podobnie wyższe stężenia CA-125 u kobiet z nieoperacyjnym rakiem jajnika uzyskali Vergote i wsp.<sup>(4)</sup>; kobietom tym zaproponowano również neoadiuwantową chemioterapię. Skuteczna cytoredukcja obniża stężenie CA-125<sup>(7,8)</sup>.

serve as a marker. There are markers which can be used both in tissues and body fluids.

Neoplastic markers are used for:

- Detection of disease in control and screening examinations. Screening CA-125 assay is recommended in *BRCA1* mutation carriers; they may be useful before making decision about prophylactic adnexectomy or conservative option – because not all the women accept surgical treatment – if ovaries do not exhibit suspicious lesions in transvaginal US and CA-125 concentration is stable in consecutive tests<sup>(1)</sup>.
- Test differentiating a tumor localized in lesser pelvis. Except for colonoscopy CA-125, CA-19-9 and CEA tests can facilitate differentiation between primary and metastatic ovarian tumor<sup>(2,3)</sup>.
- Staging assessment. Very high marker concentrations usually indicate disseminated disease<sup>(3,4)</sup>.
- Monitoring of treatment efficacy. Decrease in marker concentration indicate optimal cytoreduction and also good response to chemical treatment<sup>(5)</sup>.
- Cancer relapse detection. In case of total remission an increase in marker concentration is a signal for instituting additional tests detecting cancer relapse<sup>(6)</sup>.

Selected markers in ovarian cancer have been discussed below.

CA-125 is a glycoprotein, the serum concentration of which in healthy individuals does not exceed 35 U/ml. Elevated concentration occurs in about 80% of serous cancers and in 30% of other histological types (mainly clear cell cancers and endometrioid). CA-125 concentration is elevated in over 90% of advanced ovarian cancers and in 50% in the early stages. It is higher in cancers less histologically mature and also in the presence of ascites. It is thought that CA-125 is a standard marker for non-mucinous ovarian cancer<sup>(7-9)</sup>. CA-125 has a series of applications:

- It has been established that CA-125 assay should be performed together with transvaginal US examination in women who are *BRCA1/2* mutation carriers. Its total value as well as concentration changes may decide about performing prophylactic adnexectomy<sup>(1)</sup>.
- CA-125 assay is useful in differentiation between primary ovarian cancers and metastases as well as epithelial and non-epithelial tumors in reproductive system<sup>(2,3)</sup>.
- Assaying CA-125 concentration it is possible to predict the result of cytoreductive surgery. In Kang et al.<sup>(10)</sup> analysis mean CA-125 concentrations in the group of patients who had undergone primary surgery equaled 721 U/ml and in the group who was offered neoadjuvant chemotherapy – 1682 U/ml on average. Similarly higher CA-125 concentrations in women with non-operative ovarian cancer were obtained by Vergote et al.<sup>(4)</sup>; these women were also offered neoadjuvant chemotherapy. Efficient cytoreduction decreases CA-125 concentration<sup>(7,8)</sup>.

- Ocena stopnia zaawansowania nowotworu. Stężenie bardzo wysokie zwykle świadczy o rozsianej chorobie<sup>(3)</sup>. Skuteczna chemioterapia obniża stężenie CA-125, a jego wzrost wskazuje na progresję choroby<sup>(8,9)</sup>.
- Wykrywanie wznowy raka. Standardem jest monitorowanie chorych po uzyskaniu całkowitej remisji. Jeśli stężenie CA-125 rośnie więcej niż dwukrotnie ponad normę, konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki obrazowej, celem wykrycia ewentualnej wznowy. Pacjentki powinny być poinformowane, że wdrożenie chemioterapii nie przynosi korzyści, przed potwierdzeniem wznowy w badaniu klinicznym lub obrazowaniu<sup>(6,11)</sup>.

Od ponad 20 lat, zgodnie z angielskimi kryteriami identyfikacji procesu złośliwego w jajnikach ustalonymi przez Towarzystwo Ginekologów Onkologów i Amerykańskie Stowarzyszenie Ginekologów i Położników, używa się indeksu RMI (Risk of Malignancy Index), w skład którego wchodzi badanie ultrasonograficzne, stan menopauzalny pacjentki i wartość CA-125. Test ten cechuje czułość 71-88% i swoistość 97-74%<sup>(12,13)</sup>.

Ostatnio używa się dwóch nowych algorytmów opartych na wartości CA-125 – OVA1 oraz ROMA. OVA1 to wielowartościowy indeks uwzględniający oprócz stężenia CA-125 stan menopauzalny pacjentki oraz poziomy czterech markerów proteomicznych (apolipoproteina A, transthyretyna, transferyna i  $\beta$ 2-makroglobulina). Jego czułość wynosi 85-96%, a swoistość – 28-40%, w zależności od stanu menopauzalnego<sup>(14,15)</sup>.

Innym indeksem jest ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), włączający wartość CA-125, HE4 (*human epididymis protein 4*) i stan menopauzalny chorej, bez uwzględniania techniki obrazowania przy pomocy USG<sup>(16)</sup>. HE4 to mała, termostabilna cząsteczka związana z hamowaniem aktywności proteaz. Jest produktem genu *WFDC2*<sup>(17)</sup>. Ponieważ ekspresja HE4 występuje głównie w nadjądrzu, początkowo jej funkcję wiązano z dojrzewaniem nasienia. Stwierdzono zwiększoną ekspresję w surowicy chorych na raka jajnika, głównie we wczesnych stadiach zaawansowania, ale także w raku *endometrium* i raku szyjki macicy. Wartość graniczna wynosi 150 pmol/l. Czułość i swoistość testu, szczególnie u premenopauzalnych kobiet, pozwala odróżnić guzy łagodne od złośliwych<sup>(12,18)</sup>, dlatego test ten połączono z CA-125, stwarzając indeks ROMA, który cechuje się 93-94-procentową czułością i 74-procentową swoistością<sup>(16)</sup>. Według niektórych badań czułość algorytmu ROMA u premenopauzalnych kobiet wynosi 100%<sup>(12)</sup>. Stężenia HE4 mogą być podwyższone w chorobach nerek i w zaawansowanym wieku<sup>(12)</sup>.

Zaletą badań HE4 jest możliwość określania jego stężenia w moczu, które jest adekwatne do stężenia surowiczego<sup>(18)</sup>. CA-19-9 (*gastrointestinal cancer antigen*) jest węglowodanowym antygenem surowicznym dla guzów złośliwych przewodu pokarmowego oraz guzów trzustki i pęcherzyka żółciowego. Graniczna wartość u osób zdrowych wynosi 37 U/ml. Stężenie tego antygeny jest podwyższone mniej więcej u 40% chorych na śluzowego raka jajnika,

- Cancer staging assessment. Very high concentration indicates disseminated disease<sup>(3)</sup>. Efficient chemotherapy decreases CA-125 concentration and its increase indicates disease progression<sup>(8,9)</sup>.
- Cancer relapse detection. Patient monitoring after obtaining a total remission is a standard. If CA-125 concentration increases more than twofold above normal, it is necessary to perform imaging diagnostics in order to detect presumptive relapse. Patients should be informed that starting chemotherapy does not bring benefits before the relapse confirmation in clinical and imaging examination<sup>(6,11)</sup>.

For over 20 years, according to English criteria of identification of malignant processes in ovaries established by the Society of Gynecologic Oncologists and American College of Obstetricians and Gynecologists, RMI index (Risk of Malignancy Index) is used, to which belong ultrasound examination, patient menopausal status and CA-125 value. This test is characterized by 71-88% sensitivity and 97-74% specificity<sup>(12,13)</sup>.

Lately two new algorithms based on CA-125 value – OVA1 and ROMA have been used. OVA1 is a multivalent index taking into account, except for CA-125 concentration, also patient menopausal status and the levels of four proteomic markers (apolipoprotein A, transthyretin, transferrin and  $\beta$ 2-macroglobulin). Its sensitivity equals 85-96% and specificity – 28-40%, depending on menopausal status<sup>(14,15)</sup>.

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) is another index, including the value of CA-125, HE4 (human epididymis protein 4) and menopausal status of the patient without taking into account imaging technique with the use of US<sup>(16)</sup>.

HE4 is a small, thermostable molecule connected to the protease activity inhibition. It is a product of *WFDC2* gene<sup>(17)</sup>. Because HE4 expression occurs mainly in epididymis primarily its function was thought to be related to sperm maturation. Greater expression was stated in serum of the patients with ovarian cancer, mainly in its early stages and also in endometrium and cervix cancer. The limit value equals 150 pmol/L. Test sensitivity and specificity, particularly in premenopausal women, enables to distinguish between benign and malignant tumors<sup>(12,18)</sup>, that is why this test was combined with CA-125, creating ROMA index, which is characterized by 93-94% sensitivity and 74% specificity<sup>(16)</sup>. According to some studies, ROMA algorithm sensitivity in premenopausal women equals 100%<sup>(12)</sup>. HE4 concentrations may be elevated in kidney diseases and advanced age<sup>(12)</sup>.

The advantage of HE4 tests is the possibility to determine its concentration in urine which is adequate to its serum concentration<sup>(18)</sup>.

CA-19-9 (gastrointestinal cancer antigen) is a carbohydrate serous antigen for malignant digestive tract tumors and pancreatic and gall bladder tumors. The limit value in healthy individuals equals 37 U/ml. The concentration

38% kobiet ze śluzowymi guzami granicznymi jajnika i 27% pacjentek z guzami śluzowymi łagodnymi. Przedoperacyjne stężenie CA-19-9 nie różnicuje guzów śluzowych jajnika łagodnych od złośliwych, ale związek z wielkością guza rośnie wraz z jego rozmiarem<sup>(19)</sup>. Może być markerem dla torbieli skórzastej jajnika – w 86% stwierdzono jego podwyższone stężenie<sup>(20)</sup>. W 32% przypadków śluzaka otrzewnej odnotowano jego wyższe stężenie, a według Barattiego i wsp.<sup>(21)</sup> wzrost stężenia CA-19-9 po operacji oraz następczej hipertermicznej chemioterapii dootrzewnowej (HIPEC) jest złym czynnikiem prognostycznym<sup>(21)</sup>.

CEA (antygen karcynoembryonalny) jest glikoproteiną wytwarzaną w okresie płodowym przez komórki przewodu pokarmowego i trzustki. Stężenie surowicze u osób zdrowych wynosi <5,0 ng/ml, a u palaczy nie powinno przekraczać 10 ng/ml. Jego podwyższone stężenie jest charakterystyczne dla raków przewodu pokarmowego (jelita grubego, żołądka, trzustki). W rakach śluzowych jajnika stężenie CEA w surowicy również wzrasta, zwłaszcza w tych z prawidłowymi stężeniami CA-125<sup>(22)</sup>. W badaniach duńskich ekspresja CEA w tkankach raka śluzowego jajnika większa niż 30% normy stanowi niezależny niekorzystny czynnik prognostyczny<sup>(23,24)</sup>. W badaniach nad śluzakiem otrzewnej (w tym u kobiet operowanych z powodu śluzowego raka jajnika) podniesione stężenie CEA wiązało się z nawrotem choroby<sup>(24)</sup>.

CA-15-3 (MUC1) jest mucynopodobną glikoproteiną. To uznany swoisty marker dla raka piersi, którego stężenie rośnie wraz z zaawansowaniem choroby; służy do monitorowania choroby i wykrywania wznowy. Jego stężenie w surowicy krwi u zdrowych wynosi 15-30 U/ml<sup>(25)</sup>. W 95% przypadków przerzutów raka piersi do jajnika stwierdzono podwyższone wartości CA-15-3<sup>(26)</sup>. Zwiększona wartość CA-15-3 w raku jajnika wiąże się z zaawansowaniem choroby i znamienne statystycznie koreluje ze wzrostem ryzyka śmierci, co może być wynikiem platynooporności<sup>(27)</sup>.

YKL-40 (ludzka chrząstkowa glikoproteina) zwana chonreksem należy do enzymów uczestniczących w procesach angiogenezy, wroście i proliferacji komórek oraz degradacji macierzy pozakomórkowej. Może być wykrywana w tkankach raka i w surowicy krwi (wartość graniczna >30 mg/l). Czułość testu określono na 92,9%, a swoistość – na 94,4%; czułość dochodzi do 98,2%, jeśli dodatkowo oznaczony jest CA-125. Ponadto YKL-40 jest markerem agresywności raka, koreluje ze stopniem klinicznym, typem histologicznym, radykalnością operacji oraz przeżyciem<sup>(28-30)</sup>.

Kisspeptyna (KiSS-1), inaczej zwana metastatyną, jest neurohormonem biorącym udział w procesach dojrzewania i rozrodu. Istnieje wiele biologicznie aktywnych form kisspeptyny – kisspeptyna 54 wykazuje powinowactwo do receptora GPR54. Zarówno kisspeptyna, jak i jej receptor obecne są w wielu narządach, w tym w jajniku. Liczne badania wykazały istnienie zależności między kisspeptyną a rozwojem niektórych nowotworów. Stwierdzono, że immunoreaktywność kisspeptyny i jej receptora GPR54 jest związana z hamowaniem rozwoju i przerzutowaniem

of this antigen is elevated in more or less 40% of patients with mucous ovarian cancer, 38% of women with mucous borderline ovarian tumors and 27% of patients with benign serous tumors. Preoperative CA-19-9 concentration does not differentiate between benign serous ovarian cancers and malignant ones but the relationship with tumor size increases as its value increases<sup>(19)</sup>. It can be a marker of ovarian dermatoid cyst – in 86% of cases its elevated concentration was stated<sup>(20)</sup>. In 32% of cases of myxoma peritonei its higher concentration was stated and according to Baratti et al.<sup>(21)</sup> the increase of CA-19-9 concentration after surgical procedure and subsequent HIPEC (Hyperthermic Intraoperative Peritoneal Chemotherapy) is a negative prognostic factor<sup>(21)</sup>.

CEA (carcinoembryonic antigen) is a glycoprotein produced in fetal period by digestive tract and pancreatic cells. Serum concentration in healthy individuals equals <5.0 ng/ml, and in smokers should not exceed 10 ng/ml. Its elevated concentration is characteristic for digestive tract cancers (large intestine, stomach, pancreas). In serous ovarian cancers serum CAE concentration also increases, particularly in the ones with normal CA-125<sup>(22)</sup>. In Danish studies CAE expression in serous ovarian cancer cells greater than 30% of the norm constitutes an independent negative prognostic factor<sup>(23,24)</sup>. In the studies on myxoma peritonei (including women operated on because of mucinous ovarian cancer) elevated CEA concentration was related to the relapse of the disease<sup>(24)</sup>.

CA-15-3 (MUC1) is a mucine-like glycoprotein. It is a recognized breast cancer marker, the concentration of which increases with disease severity; it is used for disease monitoring and relapse detection. Its serum concentration in healthy individuals equals 15-30 U/ml<sup>(25)</sup>. In 95% of cases of metastases of breast cancer to ovaries elevated values of CA-15-3 were stated<sup>(26)</sup>. Increased value of CA-15-3 in ovarian cancer is related to the disease severity and statistically significantly correlates with an increase in mortality risk which may be the result of platinum resistance<sup>(27)</sup>.

YKL-40 (glycoprotein of human cartilage), called chonrex, belongs to the enzymes taking part in angiogenesis, growth and proliferation of cells and extracellular matrix degradation. It can be detected in cancer tissue and blood serum (the limit value >30 mg/L). Test sensitivity was determined for 92.9% and specificity for 94.4%; the sensitivity reaches 98.2% if CA-125 is additionally assayed. Moreover, YKL-40 is a marker of cancer aggressiveness, it correlates with clinical stage, histological type, surgical radicality and survival<sup>(28-30)</sup>.

Kisspeptin (KiSS-1), also known as metastatin, is a neurohormone taking part in the processes of maturation and reproduction. There are many biologically active forms of kisspeptin – kisspeptin 54 exhibits affinity to GPR54 receptor. Both kisspeptin and its receptor are present in many organs including ovaries. Numerous studies show that there is a relationship between kisspeptin and the

jasnokomórkowego i śluzowego raka jajnika, w związku z czym uznano kisspeptynę za niezależny, pozytywny marker związany z dłuższym przeżyciem<sup>(31,32)</sup>.

**HIF-1 $\alpha$**  (*hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* ) w warunkach prawidłowego zaopatrzenia w tlen (normoksji) jest rozkładany enzymatycznie w proteasomach. W wielu nowotworach na skutek ich niedotlenienia HIF-1 $\alpha$  nie ulega degradacji, ale łączy się z HIF-1 $\beta$ . Ten heterodimer w jądrze komórkowym łączy się z innymi genami regulowanymi niedotlenieniem, prowadząc do indukcji angiogenezy, przerzutowania i oporności na apoptozę oraz oporności na paklitaksel. Jest tkankowym markerem związanym z krótszym przeżyciem<sup>(33-35)</sup>.

**E-kadheryna** należy do grupy białek adhezyjnych (*cellular adhesion molecules*). Adhezja komórkowa odgrywa istotną rolę w regulacji migracji komórek. Zmniejszona ekspresja cząstek adhezyjnych wiąże się ze zwiększoną ruchliwością komórek, co prowadzi w przypadku nowotworu do jego rozsiewu i powstania przerzutów. E-kadheryna oznaczana jest immunohistochemicznie w tkance raka. Pozytywna jej immunoekspresja (>10%) jest związana z dłuższym 5-letnim przeżyciem, zwłaszcza u kobiet, u których stosowany jest paklitaksel. Spadek ekspresji E-kadheryny wskazuje na fenotyp przerzutowy (rozsiew wewnątrzotrzewnowy, powstanie wodobrzusza). Wydaje się, że E-kadheryna jest użytecznym markerem poprawiającym przeżycia, szczególnie w grupie kobiet z jasnokomórkowym rakiem jajnika<sup>(36)</sup>.

**Klusteryna** (apolipoproteina J) jest glikoproteiną obecną w wielu tkankach ludzkich i płynach ustrojowych. Ma ona wiele funkcji, takich jak: regulacja cyklu komórkowego, naprawa DNA, adhezja komórek. Zlokalizowana jest w jądrze komórkowym i cytoplazmie. Oznacza się ją immunohistochemicznie w tkankach. Jej nadekspresję stwierdzono w ponad 46% raków, głównie surowicznych, zaawansowanych, najczęściej G3. Stwierdzono, że jest biomarkerem, którego nadekspresja wiąże się z krótszym przeżyciem, prawdopodobnie na skutek antyapoptotycznej funkcji i oporności na paklitaksel<sup>(37,38)</sup>.

**SDF-1** (*stromal-derived factor-1*) jest chemotaktyczną cytokiną, biorącą udział w procesach zapalnych i nowotworowych. Najbardziej poznaną izoformę stanowi SDF-1 $\alpha$ . Jej ekspresję wykryto w wielu tkankach, w tym w jajniku i węzłach chłonnych. SDF-1 $\alpha$  działa poprzez receptory CXCR4 i CXCR7, które również stwierdzono w jajniku. SDF-1 $\alpha$  oznacza się w surowicy krwi, co umożliwia monitorowanie raka, a receptory – w tkankach, immunohistochemicznie. Kompleks SDF-1 $\alpha$ /receptor odgrywa rolę w stymulowaniu proliferacji na drodze podobnej do estradiolu. Kompleks ten bierze udział w przerzutowaniu poprzez naprowadzanie migrujących komórek CXCR4-dodatnich do narządów z ekspresją SDF-1 $\alpha$ . Wzrost stężenia SDF-1 $\alpha$  jest niekorzystnym markerem związanym głównie z przerzutowaniem<sup>(39,40)</sup>.

**Metadheryna** (AEG-1) jest białkiem kodowanym przez gen astrocytów, które posiada wiele funkcji związanych z inwazją nowotworów: wpływa na białka adhezyjne,

development of some cancers. It has been established that kisspeptin and its receptor GPR54 immunoreactivity is related to the inhibition of growth and formation of metastases of clear cell and serous ovarian cancer, which made kisspeptin an independent positive marker related to longer survival<sup>(31,32)</sup>.

**HIF-1 $\alpha$**  (*hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* ) in the conditions of normal oxygen supply (normoxia) is enzymatically degraded in proteasomes. In many cancers as a result of their hypoxia HIF-1 $\alpha$  does not undergo degradation and binds to HIF-1 $\beta$ . This heterodimer binds in cell nucleus to other hypoxia regulated genes leading to the induction of angiogenesis, formation of metastases and resistance to paclitaxel. It is a tissue marker related to shorter survival<sup>(33-35)</sup>.

**E-cadherin** belongs to the group of cellular adhesion molecules. Cellular adhesion plays a crucial role in cell migration regulation. Decreased adhesive molecules expression is related to the increase in cellular mobility, which in case of a cancer leads to its spread and the formation of metastases. E-cadherin is assayed immunohistochemically in cancer tissue. Positive immunexpression (>10%) is related to greater 5 year survival rate, particularly in women who had been treated with paclitaxel. The decrease in E-cadherin expression indicates metastatic phenotype (intraperitoneal spread, ascites). It seems that E-cadherin is a useful marker improving the survival rate, particularly in women with clear cell ovarian cancer<sup>(36)</sup>.

**Clusterin** (apolipoprotein J) is a glycoprotein present in many human tissues and body fluids. It has many functions such as: cell cycle regulation, DNA repair, cell adhesion. It is localized in cell nucleus and cytoplasm. It is immunohistochemically assayed in tissues. Its overexpression has been stated in 46% of cancers, mainly serous, advanced, most often G3. It has been established that it is a biomarker, the overexpression of which is related to shorter survival, probably as a result of anti-apoptotic function and resistance to paclitaxel<sup>(37,38)</sup>.

**SDF-1** (*stromal-derived factor-1*) is a chemotactic cytokine taking part in inflammatory and neoplastic processes. Its best known isoform is SDF-1 $\alpha$ . Its expression has been detected in many tissues, including ovary and lymph nodes. SDF-1 $\alpha$  acts via CXCR4 and CXCR7 receptors which have also been stated in ovary. SDF-1 $\alpha$  is assayed in blood serum which enables cancer monitoring, and its receptors – immunohistochemically in tissues. SDF-1 $\alpha$ /receptor complex takes part in proliferation stimulation in a similar way estradiol does. This complex takes part in metastatic process by directing migrating CXCR4-positive cells at organs with SDF-1 $\alpha$  expression. SDF-1 $\alpha$  concentration increase is a negative marker related mainly to metastases<sup>(39,40)</sup>.

**Metadherin** (AEG-1) is a protein coded by astrocyte gene which has many functions related to neoplasm invasion: it influences adhesion proteins, metalloproteins, many

metaloproteiny, wiele chemokiny regulujących apoptozę i wzmagających angiogenezę. AEG-1 oznacza się immunohistochemicznie w tkankach – czułość wynosi 65-87%, a swoistość – 57-86%. Jest markerem rozsiewu wewnątrz-otrzewnowego i przerzutowania do węzłów chłonnych<sup>(41)</sup>. COX-1 i COX-2, enzymy cyklooksyzogenazy, izoformy wykazujące dużą homologię, biorą udział w utrzymaniu homeostazy organizmu.

COX-1 występuje w większości tkanek organizmu, z kolei COX-2 – w warunkach fizjologicznych w śladowych ilościach w niektórych tkankach, w tym w jajniku. COX-1 wykazuje nadekspresję w 69% tkanek nieśluzowego jajnika; uważa się, że jest stimulatorem angiogenezę. Jednakże jego znaczenie jako markera jest kontrowersyjne<sup>(42)</sup>.

COX-2 odgrywa ważną rolę w biologii raka jajnika – jego nadekspresja prowadzi do proliferacji komórek, angiogenezę i zahamowania apoptozy. Jest markerem wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny; pozytywna ekspresja wiąże się z opornością na pochodne platyny<sup>(43,44)</sup>. Jego ekspresja związana jest z wieloma czynnikami kliniczno-patologicznymi; nadekspresja koreluje z krótszymi przeżyciami chorych, ze stopniem zaawansowania klinicznego wg FIGO, stopniem złośliwości histologicznej (G) i ekspresją VEGF. COX-2 uznany jest za molekularny marker stanu kliniczno-patologicznego<sup>(45,46)</sup>.

chemokines regulating apoptosis and enhancing angiogenesis. AEG-1 is assayed immunohistochemically in tissues-sensitivity equals 65-87% and specificity – 57-86%. It is a marker of intraperitoneal spread and metastasizing to lymph nodes<sup>(41)</sup>.

COX-1 and COX-2, cyclooxygenase enzymes, isoforms exhibiting high levels of homology, take part in maintaining homeostasis of an organism.

COX-1 is present in the majority of organism tissues, on the other hand COX-2 – in physiological conditions only in trace quantities in some tissues, including ovary. COX-1 exhibits overexpression in 69% of tissues of non-serous ovarian cancer; it is thought that it is an angiogenesis stimulator. Nevertheless, its significance as a marker is controversial<sup>(42)</sup>.

COX-2 plays an important role in ovarian cancer biology – its overexpression leads to cell proliferation, angiogenesis and apoptosis inhibition. It is a marker of sensitivity to platinum derivatives treatment<sup>(43,44)</sup>. Its expression is related to many clinical-pathological factors; overexpression correlates with shorter survival of patients, with clinical staging according to FIGO, histological degree of malignancy (G) and VEGF expression. COX-2 is considered to be a molecular marker of clinical-pathological condition<sup>(45,46)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Hermsen B.B., von Mensdorff-Pouilly S., Berkhof J. i wsp.: Serum CA-125 in relation to adnexal dysplasia and cancer in women at hereditary high risk of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1383-1389.
2. Molina R., Bosch X., Auge J.M. i wsp.: Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *Tumour Biol.* 2012; 33: 463-474.
3. Chi D.S., Musa F., Dao F. i wsp.: An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 10-14.
4. Vergote J., Tropé C.G., Amant F. i wsp.: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group: Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 943-953.
5. Rodriguez N., Rauh-Hain J.A., Shoni M. i wsp.: Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125: 362-366.
6. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. i wsp.: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-1163.
7. Mury D., Woelber L., Jung S. i wsp.: Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011; 137: 1131-1137.

8. Bast R.C. Jr, Badgwell D., Lu Z. i wsp.: New tumor markers: CA125 and beyond. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15 suppl. 3: 274-281.
9. Duffy M.J., Bonfrer J.M., Kulpa J. i wsp.: CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005; 15: 679-691.
10. Kang S., Jong Y.H., Hwang J.H. i wsp.: Is neo-adjuvant chemotherapy a "waiver" of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 3824-3847.
11. Rustin G.J.: Follow-up with CA125 after primary therapy of advanced ovarian cancer has major implications for treatment outcome and trial performances and should not be routinely performed. *Ann. Oncol.* 2011; 22 suppl. 8: viii45-viii48.
12. Bast R.C. Jr, Skates S., Lokskin A., Moore R.G.: Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012; 22 suppl. 1: S5-S8.
13. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. i wsp.: A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97: 922-929.
14. Zhang Z., Chan D.W.: The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19: 2995-2999.
15. Ware Miller R., Smith A., DeSimone C.P. i wsp.: Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117: 1298-1306.
16. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. i wsp.: A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 40-46.

17. Hellström I., Raycraft J., Hayden-Ledbetter M. i wsp.: The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003; 63: 3695-3700.
18. Hellstrom I., Heagerty P.J., Swisher E.M. i wsp.: Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer Lett.* 2010; 296: 43-48.
19. Kelly P.J., Archbold P., Price J.H. i wsp.: Serum CA19.9 levels are commonly elevated in primary ovarian mucinous tumours but cannot be used to predict the histological subtype. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63: 169-173.
20. Coskun A., Kiran G., Ozdemir O.: CA 19-9 can be a useful tumor marker in ovarian dermoid cysts. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2008; 35: 137-139.
21. Baratti D., Kusamura S., Martinetti A. i wsp.: Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 2300-2308.
22. Yurkovetsky Z., Skates S., Lomakin A. i wsp.: Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2159-2166.
23. Høgdall E.V., Christensen L., Kjaer S.K. i wsp.: Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA' ovarian cancer study. *Pathology* 2008; 40: 487-492.
24. Alexander-Sefre F., Chandrakumaran K., Banerjee S. i wsp.: Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Dis.* 2005; 7: 382-386.
25. Sandri M.T., Salvatici M., Botteri E. i wsp.: Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 132: 317-326.
26. Tornos C., Soslow R., Chen S. i wsp.: Expression of WT1, CA 125, and GCDFP-15 as useful markers in the differential diagnosis of primary ovarian carcinomas versus metastatic breast cancer to the ovary. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1482-1489.
27. Budiu R.A., Mantia-Smaldone G., Elishaev E. i wsp.: Soluble MUC1 and serum MUC1-specific antibodies are potential prognostic biomarkers for platinum-resistant ovarian cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2011; 60: 975-984.
28. Stawski P., Wągrowka-Danilewicz M., Stasikowska-Kanicka O., Danilewicz M.: Increased tissue immunorexpression of YKL-40 protein in high grade serous ovarian cancers. *Pathol. Res. Pract.* 2011; 207: 573-576.
29. Zou L., He X., Zhang J.W. i wsp.: The efficacy of YKL-40 and CA125 as biomarkers for epithelial ovarian cancer. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010; 43: 1232-1238.
30. Høgdall E.V., Johansen J.S., Kjaer S.K. i wsp.: High plasma YKL-40 level in patients with ovarian cancer stage III is related to shorter survival. *Oncol. Rep.* 2003; 10: 1535-1538.
31. Makri A., Pissimissis N., Lembessis P. i wsp.: The kisspeptin (KISS-1)/GPR54 system in cancer biology. *Cancer Treat. Rev.* 2008; 34: 682-692.
32. Prentice L.M., Klausen C., Kalløger S. i wsp.: Kisspeptin and GPR54 immunoreactivity in a cohort of 518 patients defines favourable prognosis and clear cell subtype in ovarian carcinoma. *BMC Med.* 2007; 5: 33.
33. Shimogai R., Kigawa J., Itamochi H. i wsp.: Expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  gene affects the outcome in patients with ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008; 18: 499-505.
34. Zhu P., Ning Y., Yao L. i wsp.: The proliferation, apoptosis, invasion of endothelial-like epithelial ovarian cancer cells induced by hypoxia. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010; 29: 124.
35. Huang L., Ao Q., Zhang Q. i wsp.: Hypoxia induced paclitaxel resistance in human ovarian cancers via hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010; 136: 447-456.
36. Ho C.M., Cheng W.F., Lin M.C. i wsp.: Prognostic and predictive values of E-cadherin for patients of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2010; 20: 1490-1497.
37. Yang G.F., Li X.M., Xie D.: Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1342-1346.
38. Park D.C., Yeo S.G., Wilson M.R. i wsp.: Clusterin interacts with paclitaxel and confer paclitaxel resistance in ovarian cancer. *Neoplasia* 2008; 10: 964-972.
39. Kajiyama H., Shibata K., Terauchi M. i wsp.: Involvement of SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 axis in the enhanced peritoneal metastasis of epithelial ovarian carcinoma. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 91-99.
40. Maksym R.B., Tarnowski M., Grymula K. i wsp.: The role of stromal-derived factor-1 – CXCR7 axis in development and cancer. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 625: 31-40.
41. Li C., Liu J., Lu R. i wsp.: AEG-1 overexpression: a novel indicator for peritoneal dissemination and lymph node metastasis in epithelial ovarian cancers. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 602-608.
42. Gupta R.A., Tejada L.V., Tong B.J. i wsp.: Cyclooxygenase-1 is overexpressed and promotes angiogenic growth factor production in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 906-911.
43. Toomey D.P., Murphy J.F., Conlon K.C.: COX-2, VEGF and tumour angiogenesis. *Surgeon* 2009; 7: 174-180.
44. Ferrandina G., Ranelletti F.O., Lauriola L. i wsp.: Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 85: 305-310.
45. Seo S.S., Song Y.S., Kang D.H. i wsp.: Expression of cyclooxygenase-2 in association with clinicopathological prognostic factors and molecular markers in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92: 927-935.
46. Wang M., He Y., Shi L., Shi C.: Multivariate analysis by Cox proportional hazard model on prognosis of patient with epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011; 32: 171-177.