

Oznaczenia klasycznych markerów nowotworowych u chorych na nowotwory złośliwe narządu rodnego

Role of classic tumor markers in genital malignancies in the females

Определения классических опухолевых маркеров у больных злокачественными опухолями детородного органа

Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ewa Dmoch-Gajzlerska

Correspondence to: Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-109 Warszawa, e-mail: onko11@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Od lat siedemdziesiątych XX wieku nieustannie poszukuje się nowych markerów, które mogą być pomocne w leczeniu i kontroli po jego ukończeniu u chorych na nowotwory złośliwe. Po raz pierwszy przydatność określania markerów nowotworowych opisali Goldman i Freedman w 1965 roku. Oznaczyli pierwszy marker CEA (karcynoembrionalny) i tak zapoczątkowali erę odkryć substancji o wciąż niezadawalającej czułości i swoistości, aby mogły być używane do skriningu chorób nowotworowych, lecz coraz bardziej przydatnych w ocenie efektu leczenia. W pracy opisano zastosowanie markerów nowotworowych coraz częściej określanym mianem klasycznych w procesie śledzenia chorób nowotworowych. Zaprezentowano najnowsze informacje o markerach najdłużej stosowanych w praktyce onkologicznej, na przykład CEA, jak również o nowo wykorzystywanym markerze TATI. Doboru markerów dokonano na podstawie ich udziału w trzech procesach toczących się w komórkach nowotworowych: proliferacji, różnicowaniu i obumieraniu komórek. Zwrócono uwagę na rozwijające się nowe dyscypliny nauki – genomikę i proteomikę, stanowiące przyszłość onkologii. Są one niezwykle pomocne w określeniu molekularnych czynników predykcyjnych umożliwiających stosowanie leczenia celowanego u chorych na nowotwory złośliwe. Opisano markery klasyczne, a także nieliczne markery molekularne występujące w różnych nowotworach. W podsumowaniu stwierdzono, że poznanie natury markerów o znaczącej czułości i swoistości w chorobach nowotworowych może wpłynąć na personalizację leczenia i tą drogą na poprawę wyleczeń chorych na nowotwory złośliwe.

Słowa kluczowe: markery nowotworowe, czułość, swoistość, wartość predykcyjna badania, TATI, TPS, CA-125, β -HCG, CEA, SCC-AG, TPA, CYFRA 21-1, HE4

Summary

Since the 1970s we are witnessing a continuing search for new markers that would assist in the treatment and follow-up of patients with malignant tumors. First reports on benefits of assessment of tumor markers authored by Goldman and Freedman date back to 1965. Discovery of the first carcinoembryonic antigen (CEA) initiate an era of search for substances, still insufficiently sensitive and specific as to be used to screen tumors, but increasingly helpful in the assessment of treatment effects. This paper discusses the role of tumor markers, increasingly often referred to as "classic" in the monitoring of tumors. We present an update on markers with the longest history in oncology practice, e.g. CEA and on the recently introduced marker TATI. Selection of markers was made based on their role in three basic processes taking place in tumor cells, i.e. proliferation, differentiation and apoptosis. We highlight novel and expanding fields of research – genomics and proteomics, which appear to be the future of oncology. They are extremely useful in the evaluation of molecular prognostic factors, enabling implementation

of individually tailored targeted therapies in cancer patients. We discuss classic markers and the few known cancer-specific substances. To sum-up, we state that understanding of the role of more sensitive and more specific markers in oncology may contribute to a more personalized treatment and thus may improve the outcome in cancer patients.

Key words: tumor markers, sensitivity, specificity, prognostic value, TATI, TPS, CA-125, β -HCG, CEA, SCC-AG, TPA, CYFRA 21-1, HE4

Содержание

Начиная с семидесятых годов не прекращаются поиски новых маркеров, которые могут помочь в лечении больных злокачественными опухолями и его контроле после завершения курса лечения. Впервые пригодность определения опухолевых маркеров описали Goldman и Freedman в 1965 году. Определив первый маркер CEA (карциноэмбриональный), они положили начало эпохе открытий веществ с неудовлетворительной до сих пор чувствительностью и специфичностью, которая требуется для скрининга опухолевых заболеваний, но отличающихся растущей пригодностью для оценки результативности лечения. В работе описывается применение опухолевых маркеров, все чаще определяемых как классические в процессе отслеживания опухолевых болезней. Представлена новейшая информация о маркерах, применяемых в онкологической практике самое длительное время, напр. CEA, а также о нововведенном маркере TATI. Подбор маркеров произвели на основе их задействования в трех процессах, которые проходят в клетках новообразований: пролиферации, дифференциации и некроптозе клеток. Обратили внимание на развивающиеся новые дисциплины науки – геномику и протеомику, являющиеся будущим онкологии, которые чрезвычайно полезны в определении молекулярных предикторов, позволяющих применять целенаправленное системное лечение у больных злокачественными опухолями. Описаны классические маркеры, а также немногочисленные молекулярные маркеры, свидетельствующие о наличии разных опухолей. В итоге констатировали, что познание природы маркеров со значительной степенью чувствительности и специфичности в опухолевых заболеваниях может повлиять на персонализацию лечения и – этим же путем – на увеличение случаев излечения больных злокачественными опухолями.

Ключевые слова: опухолевые маркеры, чувствительность, специфичность, прогностическое значение исследования, TATI, TPS, CA-125, β -HCG, CEA, SCC-AG, TPA, CYFRA 21-1, HE4

WSTĘP

Po raz pierwszy przydatność określania markerów nowotworowych opisali Goldman i Freedman w 1965 roku. Oznaczyli pierwszy marker CEA – karcynoembrionalny, na powierzchni komórek raka jelita grubego, wątroby i trzustki. Naukowcy ci śledzili poziomy markera i zestawiali je z prowadzonym leczeniem. W ginekologii przełom nastąpił w 1972 roku, gdy wprowadzono radioimmunologiczną metodę oznaczania gonadotropiny kosmówkowej (β -HCG). Pozwoliło to na monitorowanie pacjentek z ciążową chorobą trofoblastyczną zarówno w trakcie terapii, jak i po jej ukończeniu. Poziomy stężenia HCG bardzo dobrze korelowały u chorych z przetrwałą chorobą, co wymuszało dłuższe leczenie, ale też znacząco poprawiło wyniki przeżyć pacjentów. Oznaczanie stężenia markerów nowotworowych należy do metod pomocnych w wykrywaniu nowotworów i stanów przednowotworowych. Jest także sposobem oceny skuteczności leczenia przeciwnowotworowego. Trzeba pamiętać, że prawidłowe stężenie markera nie wyklucza istnienia choroby, a nawet niewielkie jego podwyższenie może być związane z toczącym się innym procesem nowotworowym.

INTRODUCTION

The first to report on the usefulness of assessment of tumor markers were Goldman and Freedman in 1965. They discovered the first marker – carcinoembryonic antigen (CEA) on the surface of cancer cells originating from large bowel, liver and pancreas. They monitored blood levels of this marker and correlated them with treatment outcome. In gynecology, a breakthrough took place in 1972, with introduction of radioimmune technique for assessing human chorionic gonadotropin (β -HCG). This enabled monitoring of patients with gestational trophoblastic disease during and after treatment. HCG level closely correlated with persistent disease, which entailed prolonged treatment but resulted in significantly improved survival rates in these patients. Assessment of tumor markers is one of adjunctive techniques used to detect tumors and precancerous conditions. It is also a means to monitor treatment effectiveness. Noteworthy is that normal marker level does not exclude the disease, while its elevation may be due to development of another tumor. Tumor markers are defined as specific substances found in blood, urine and tissues as antigens, proteins, enzymes and/or hormones.

Markerami nowotworowymi określa się specyficzne substancje obecne we krwi, moczu, tkankach, występujące pod postacią antygenów, białek, enzymów lub hormonów.

Oznaczenia są wykonywane w surowicy, moczu, ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym, żółci, jak również w innych płynach biologicznych, tj. płynie wysiękowym z jamy opłucnej i otrzewnowej czy z zawartości torbieli. W płynach wysiękowych z jamy opłucnej i otrzewnowej określa się antygen karcynoembrionalny (CEA), antygen CA-125 i antygen raka płaskonabłonkowego (SCC-AG), zaś w żółci, ślinie, płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w zawartości torbieli – enolazę neuronalną (NSE) i gonadotropinę łożyskową (β -HCG).

Większość guzów nowotworowych w procesie onkogenezy wytwarza charakterystyczne dla siebie markery. Określenie rodzaju markera oraz stężenia ułatwia ustalenie rozpoznania. Mimo to ich rutynowe oznaczanie nie znalazło zastosowania w postępowaniu diagnostycznym, gdyż w dalszym ciągu substancje te charakteryzują się niewystarczającą czułością i/lub swoistością, choć w wielu przypadkach stężenie markera w dużym stopniu ma znaczenie prognostyczne. Aktualnie oznaczanie stężeń markerów w diagnostyce chorób nowotworowych ma jedynie charakter wspomagający leczenie. Wysokie poziomy tych substancji mogą być obecne u osób, u których nie stwierdza się zmian o charakterze złośliwym, a testy diagnostyczne opierające się na oznaczaniu markerów mogą być nie w pełni wiarygodne. Test diagnostyczny, aby mógł być użyteczny, powinien charakteryzować się dużą czułością, swoistością i wartością predykcyjną.

Czułość testu jest stosunkiem wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Test jest w 100% czuły, gdy wynik dodatni występuje jedynie u osób chorych. **Swoistość** testu to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich. Praktycznie oznacza prawdopodobieństwo prawidłowego wyniku.

Wartością predykcyjną testu określa się iloczyn częstości zdarzenia w danym badaniu do częstości zdarzeń w grupie kontrolnej. W praktyce dodatnia wartość predykcyjna przy wysokim poziomie markera oznacza wysokie prawdopodobieństwo istnienia nowotworu. Wartość predykcyjna ujemna przy niskim stężeniu markera najprawdopodobniej wyklucza obecność nowotworu.

Daną substancję można uznać za idealny marker, jeśli będzie cechować się stuprocentową czułością i swoistością diagnostyczną oraz swoistością narządową, a więc wysokie stężenie powinno potwierdzać obecność choroby i jednoznacznie określać jej umiejscowienie⁽¹⁾.

Swoistością narządową wśród dotąd poznanych markerów cechują się: swoisty antygen sterczowy (*prostate-specific antigen*, PSA) i kwaśna fosfataza sterczowa (*prostatic acid phosphatase*, PAP), kalcytonina (dla raka rdzeniastego) oraz tyreoglobulina (dla zróżnicowanego raka tarczycy).

Pozostałe markery charakteryzują się dość niską czułością oraz swoistością i nie mogą być wykorzystywane do

Assays are performed using blood serum, urine, saliva, cerebrospinal fluid (CSF), bile and other biological liquids, e.g. pleural or peritoneal exudate or cyst content. In pleural or peritoneal exudate, the following may be sought for: CEA, CA-125, squamous cell carcinoma antigen (SCC-AG), while in bile, saliva, CSF and cyst fluid – neuron-specific enolase (NSE) and β -subunit of human chorionic gonadotropin (β -HCG).

In the process of oncogenesis, most tumors produce markers specific for a given tumor type. Determination of marker type and level facilitates diagnosis. In spite of this, their routine use has not become a standard in the clinical practice due to poor sensitivity and/or specificity of these substances, although not infrequently marker level has a considerable prognostic value. At present, assessment of tumor markers in oncology plays an ancillary role only. Their level may be elevated in persons with no other manifestations of a malignancy, so marker-based diagnostic tests may not be entirely trustworthy. To be useful, any diagnostic test should have confirmed sensitivity, specificity and predictive value.

Sensitivity of a test is the relation between true positive results and sum of true positives and false negatives. A test is 100% sensitive if positive result is obtained in affected persons only. **Specificity** of a test is the relation between true negative results and sum total of true negatives and false positives. In practice it defines the probability of obtaining a reliable result.

Predictive value of a test is defined as product of frequency of an event (e.g. positive result of test) among sick persons and its frequency in control group. In practice, positive predictive value of elevated marker level indicates high probability of tumor. Negative predictive value of low marker level most probably excludes the presence of tumor.

For a substance to be considered an ideal marker, it should be 100% sensitive and specific and at the same time be organ-specific, i.e. high level should reliably confirm the presence of disease and indicate its location⁽¹⁾.

Organ-specific markers discovered to date include: prostate-specific antigen (PSA), prostatic acid phosphatase (PAP), calcitonin (for hydatidiform mole) and thyroglobulin (for differentiated thyroid cancer).

Other markers have poor sensitivity and specificity and as such they cannot be used for detection of tumors at early clinical stages. Therefore, as an example, when suspecting an ovarian cancer, identification of disease requires concerted use of several diagnostic modalities: assessment of CA-125 and α -fetoprotein (AFP), palpation, imaging studies (sonography and/or computed tomography, and/or magnetic resonance imaging) and genetic studies in patients with a positive family history for estrogen-dependent tumors.

In spite of several limitations, tumor markers are assessed for the purposes of prevention, screening, monitoring treatment and to follow-up patients after completion of

wykrywania nowotworów w ich wczesnym stadium rozwoju. Dlatego przykładowo przy podejrzeniu raka jajnika w identyfikacji choroby łączy się kilka metod diagnostycznych: oznaczenie markera antygenu CA-125 i AFP (alfa-fetoproteina), badanie palpacyjne i obrazowe (USG i/lub tomografię komputerową, i/lub rezonans magnetyczny), badanie genetyczne u obciążonych historią rodzinną zachorowań na nowotwory estrogenozależne. Pomimo takich ograniczeń analizy poziomów markerów nowotworowych wykonuje się w badaniach profilaktycznych, w kontroli procesu leczenia, jak również w obserwacji po zakończonej terapii w celu oceny jej efektu – ustąpienia lub nawrotu choroby. Markery nowotworowe mogą spełniać ważną funkcję prognostyczną, bowiem systematyczne oznaczanie, wielokrotne pobrania krwi umożliwiają monitorowanie stężenia i ocenę skuteczności zastosowanego leczenia⁽²⁾. Każdy rodzaj guza posiada charakterystyczny dla siebie marker, jednakże jeden guz nowotworowy może wydzielać kilka markerów lub produkować substancje charakterystyczne dla innych nowotworów.

Obecnie badane markery nowotworowe odzwierciedlają trzy zjawiska toczące się w komórkach nowotworowych: proliferację, różnicowanie i obumieranie komórek.

Do markerów proliferacji zaliczany jest tkankowy swoisty antygen polipeptydowy (*tissue polypeptide-specific antigen*, TPS). Markery różnicowania obrazują szybkość podziałów komórek i masę żywych komórek nowotworowych. Należą do nich: alfa-fetoproteina (AFP), antygeny: CA-15-3, CA-125, CA-19-9, CEA (antygen karcynembrionalny), ludzka gonadotropina kosmówkowa (β -HCG) i swoisty antygen gruczołu krokowego (PSA). Do grupy markerów obumierania komórek nowotworowych zalicza się: tkankowy antygen polipeptydowy (TPA), a także związane z obumieraniem komórek nowotworowych fragmenty cytokeratyn, np. CYFRA 21-1, które odzwierciedlają śmierć komórki na drodze martwicy.

CHARAKTERYSTYKA WYBRANYCH MARKERÓW W NOWOTWORACH

TPS – TKANKOWY SWOISTY ANTYGEN POLIPEPTYDOWY

Jest markerem proliferacji komórkowej. W surowicy zdrowych osób jego stężenie wynosi 80-100 U/l⁽³⁾. Wykorzystuje się go do diagnostyki raka szyjki macicy, zwłaszcza postaci nisko dojrzałych, słabo zróżnicowanych guzów – G3, będących w wysokich stadiach klinicznych. Jednocześnie oznaczanie TPS jako markera aktywności proliferacyjnej komórek i SCC-AG jako markera masy nowotworu umożliwia lepszą ocenę agresywności nowotworu⁽⁴⁾.

Tkankowy swoisty antygen polipeptydowy jest także obecny w raku piersi i służy do oceny skuteczności chemioterapii oraz do wykrycia wznowy we wczesnym stadium. Został również oznaczony w chorobach

the therapy to assess its effect, i.e. remission or recurrence of disease. Tumor markers may also play an important prognostic role, as their systematic and repeated assessment enables monitoring of their level and evaluation of effectiveness of administered therapy⁽²⁾. Each tumor type has a characteristic tumor-specific marker, although one tumor may secrete several markers or produce substances characteristic for other tumor types.

Currently explored tumor markers reflect three main phenomena taking place in tumor cells, i.e. proliferation, differentiation and apoptosis.

One of proliferation markers is the tissue polypeptide-specific antigen (TPS). Differentiation markers reflect frequency of cell divisions and systemic burden of viable tumor cells. They include: AFP, antigens CA-15-3, CA-125, CA-19-9, CEA, β -HCG and PSA. The group of apoptosis markers includes: TPA and cytokeratin segments resulting from apoptosis of tumor cells (CYFRA 21-1), reflecting necrosis-induced cell death.

CHARACTERISTIC FEATURES OF SELECTED TUMOR MARKERS

TPS – TISSUE POLYPEPTIDE-SPECIFIC ANTIGEN

TPS is a marker of cellular proliferation. Its level in the serum of healthy people is estimated at 80-100 U/L⁽³⁾. It is used in the diagnosis of cervical cancer, particularly of its immature and poorly differentiated G3 forms at advanced clinical stages. Assessment of TPS as marker of proliferative activity of cells and SCC-AG as marker of tumor burden enables a more reliable evaluation of tumor aggressiveness⁽⁴⁾.

TPS antigen is also present in breast cancer and may be used to assess the effectiveness of chemotherapy and to detect recurrences at an early stage. It was also found in non-neoplastic conditions, e.g. liver cirrhosis and inflammation caused by HBV virus⁽⁵⁾.

CA-125 ANTIGEN

It is a marker of cellular differentiation. In healthy women its blood level does not exceed 35 U/ml and depends on their hormonal status. This glycopeptide is present in nearly 50% of patients with advanced (above clinical stage 2) non-mucous ovarian cancer. It is also present in 80% of patients with epithelial ovarian cancer. It is a good marker to screen for residual tumor remaining after surgery. Persistent and elevated CA-125 is seen in 95% of patients after non-radical surgery of ovarian cancer⁽⁶⁾. The lower is the CA-125 level at initial assay, the better is the prognosis concerning survival. Assessment of CA-125 is also used to monitor effects of the therapy. Poor sensitivity and specificity of this marker preclude its use for screening purposes.

nienowotworowych, takich jak marskość wątroby czy zapalenie wywołane wirusem HBV⁽⁵⁾.

ANTYGEN CA-125

Jest to marker różnicowania komórkowego. U zdrowych kobiet stężenie tego antygenu nie przekracza 35 U/ml i zależy od stanu hormonalnego. To glikoproteina obecna u około 50% chorych z nisko zaawansowanym (stopień kliniczny powyżej II), nieśluzowym rakiem jajnika. Występuje również u 80% chorych na nabłonkowego raka jajnika. Jest dobrym markerem w ocenie pozostałej po operacji tkanki nowotworowej. Przetrwale i podwyższone stężenie CA-125 jest obserwowane u 95% pacjentek poddanych nieradykalnej operacji usunięcia guza jajnika⁽⁶⁾. Im niższy poziom CA-125 stwierdza się przy wstępnym oznaczeniu, tym korzystniejsze jest rokowanie dotyczące przeżycia. Oznaczenia wykorzystuje się także przy monitorowaniu efektu leczenia. Mała czułość i swoistość tego markera sprawiają, że jest nieprzydatny w badaniach przesiewowych.

CA-125 jest stwierdzany w gruczolowym raku szyjki macicy. Wzrost jego stężenia koreluje ze stopniem klinicznego zaawansowania nowotworu i odsetkiem pięcioletniego przeżycia, a także z możliwością wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych. Występuje również w raku trzonu macicy, raku płuca, wątroby, trzustki i chłoniakach. Podwyższony poziom tego markera stwierdza się także w chorobach nienowotworowych, takich jak endometriozę, guzy łagodne jajnika, stany zapalne miednicy (PID), mięśniaki macicy, marskość wątroby, oraz w pierwszym trymestrze ciąży.

GONADOTROPINA KOSMÓWKOWA (β -HCG)

Jest markerem różnicowania komórkowego. To antygen łożyskowy wydzielany przez komórki trofoblastyczne łożyska i przez zapłodnioną komórkę jajową po implantacji w macicy. Gonadotropina kosmówkowa stymuluje wytworzenie progesteronu przez ciało żółte w jajniku. Wzrost jej stężenia notuje się w trakcie ciąży. U zdrowych osób nie przekracza 10 j.m./l, w czasie ciąży wzrasta nawet do 190 j.m./l. Podwyższony poziom β -HCG u nieciążarnych może świadczyć o nowotworach trofoblastu, takich jak złośliwy inwazyjny rak kosmówki, także o germinalnych (zarodkowych) nowotworach złośliwych jąder u mężczyzn i jajników u kobiet oraz o potworniakach u dzieci.

ANTYGEN CEA – KARCINOEMBRIONALNY (CARCINOEMBRIONIC ANTIGEN)

Należy do antygenów płodowo-zarodkowych, których synteza zmniejsza się bądź zanika w komórkach dojrzających. Za jego wytwarzanie w okresie płodowym odpowiedzialne są komórki przewodu pokarmowego i trzustki, zaś po urodzeniu komórki jelit, wątroby oraz trzustki. Poziom stężenia markera u zdrowych osób nie przekracza

CA-125 is detected in adenomatous cervical cancer. Elevated level thereof correlates with clinical stage of the disease and 5-years' survival rate as well as with risk of lymph node metastases. It is also present in endometrial cancer, lung cancer, liver cancer, pancreatic cancer and lymphomas. Elevated level of this marker is also seen in non-neoplastic conditions, e.g. endometriosis, benign ovarian tumors, pelvic inflammatory disease (PID), uterine myoma, liver cirrhosis and during the first trimester of pregnancy.

HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN (β -HCG)

Is a marker of cellular differentiation. This placental antigen is secreted by trophoblastic cells of the placenta and by fertilized egg after implantation in the uterine cavity. Chorionic gonadotropin stimulates production of progesterone by *corpus luteum* in the ovary. Elevated level thereof is noticed during pregnancy. In healthy persons, it does not exceed 10 IU/L, increasing during pregnancy to 190 IU/L. Elevated HCG level in non-pregnant women may indicate the presence of a trophoblastic tumor, e.g. invasive hydatidiform mole, choriocarcinoma, germinal malignant tumors of the testes in males, of the ovaries in the females and malignant teratoma in children.

CARCINOEMBRIONIC ANTIGEN (CEA)

It belongs to the family of fetoembryonic antigens. Their synthesis either decreases or ceases completely in mature cells. In the fetus, it is produced by cells of the digestive tract and pancreas, while after birth – by cells of the intestine, liver and pancreas. In healthy people its level does not exceed 5.0 ng/ml, while in tobacco smokers its increase to 10.0 ng/ml is observed⁽²⁾.

According to American Society of Clinical Oncology, CEA is the antigen most frequently tested when a digestive tract malignancy is suspected, particularly within its abdominal segment. CEA assay is useful in the diagnosis of non-epithelial, adenomatous and endometrial tumors. Studies revealed that in patients with endometrial tumor type, CEA level may be five-fold higher than in other histological types of uterine tumors⁽⁷⁾. Apart of digestive tract, elevated CEA level is seen in breast and lung cancer^(8,9).

Due to its poor sensitivity, CEA is not suitable for cancer detection. More often, it is used during treatment, where monitoring shifts in its level enables early detection of a recurrence or distant metastases, well before the development of symptoms. High CEA level is usually seen in late-stage disease.

Elevated level of this marker may be also seen in non-neoplastic diseases, e.g. gallstones, hepatitis, stomach ulcer, diverticulosis and in tobacco smokers and persons abusing alcohol. Therefore, in the latter, other markers are assessed – TAG-2, CA-19-9, TPS and sialic acid⁽¹⁰⁾.

5,0 ng/ml, choć u palaczy tytoniu obserwuje się wzrost jego stężenia do 10 ng/ml⁽²⁾.

Według Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii CEA jest najczęściej badany antygenem w przypadku podejrzenia nowotworów układu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem odcinka brzuszego. Oznaczenie poziomu markera karcynoembrionalnego przydatne jest w diagnostyce nowotworów nie nabłonkowych, lecz gruczołowych oraz nowotworów pochodzenia endometrialnego. Wykazano, że u chorych z endometrialnym typem nowotworu poziom stężenia CEA był pięciokrotnie wyższy niż w innych typach mikroskopowych raków trzonu macicy⁽⁷⁾. Wzrost stężenia tego markera obserwuje się poza przewodem pokarmowym przy podejrzeniu guzów piersi oraz płuc^(8,9).

Ze względu na zbyt małą czułość CEA nie jest wykorzystywany do wykrywania raka. Najczęściej zaleca się jego oznaczanie w trakcie leczenia. Dzięki monitorowaniu zmian poziomu markera można przed wystąpieniem objawów klinicznych rozpoznać nawrót choroby lub przerzuty odległe. Najczęściej wysoki wzrost poziomu CEA obserwuje się już w zaawansowanych stadiach choroby. Podwyższony poziom omawianego markera stwierdza się również w chorobach nienowotworowych, np. kamicy wątrobowej, zapaleniu wątroby, wrzodzie żołądka, uchyłkach jelit, a także u palaczy i alkoholików. Dlatego u osób nadużywających alkoholu oceniane są markery: TAG-2, CA-19-9, TPS oraz kwas sialowy⁽¹⁰⁾.

ANTYGEN SCC – ANTYGEN RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO (SCC-AG)

Jest to marker różnicowania się komórek nowotworowych. Prawidłowa wartość SCC-AG wynosi do 2,5 ng/ml. Jest on badany w celu określenia zaawansowania choroby, a także wykorzystywany do oceny wyników leczenia chorych na płaskonabłonkowe nowotwory o różnych lokalizacjach, np. głowy i szyi, płuca, przetyku, pochwy i sromu, szyjki macicy⁽¹¹⁾. Po radykalnych operacjach pacjentek z rakiem szyjki macicy poziom markera obniża się do normy w ciągu 7 dni od zabiegu chirurgicznego⁽¹²⁾. Poziomy SCC-AG koreluje z czasem przeżycia chorych w niskich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy⁽¹³⁾. Marker jest nieprzydatny w wykrywaniu wznowy tego nowotworu. Określenie poziomu dwóch markerów: SCC-AG oraz CA-125 umożliwia identyfikację przerzutów do węzłów chłonnych⁽¹⁴⁾. Podwyższone poziomy SCC-AG odnotowuje się w chorobach zakaźnych płuc i u chorych na łuszczycę.

ANTYGEN HE4 – BIAŁKO Z KOMÓREK NABŁONKOWYCH NAJĄDRZA (EPIDIDYMIS PROTEIN 4)

Antygen HE4 jest produktem genu *WFDC*, który uległ nadekspresji u chorych na raka jajnika. Należy do grupy

SQUAMOUS CELL CARCINOMA ANTIGEN (SCC-AG)

This is a marker of differentiation in tumor cells. Normal SCC-AG level is 2.5 ng/ml. It is assessed in order to determine clinical stage of the disease and to evaluate treatment outcome in patients affected with planoepithelial malignancies of various locations, e.g. head, neck, lung, esophagus, vagina, vulva and uterine cervix⁽¹¹⁾. After radical surgery in patients with cervical cancer, marker level returns to normal within 7 days after surgery⁽¹²⁾. SCC-AG levels correlate with survival time of patients with low-stage cervical cancer⁽¹³⁾. However, the marker is unsuitable for detecting recurrence of this tumor. Determination of level of two markers – SCC-AG and CA-125 enables identification of metastases to the lymph nodes⁽¹⁴⁾. Elevated levels of SCC-AG were noticed in pulmonary infectious diseases and in psoriasis.

HE4 ANTIGEN – PROTEIN FROM EPITHELIAL CELLS OF THE EPIDIDYMIS (EPIDIDYMIS PROTEIN 4)

The HE4 antigen is a product of the *WFDC* gene, undergoing overexpression in patients with ovarian cancer. It belongs to the group of protease inhibitors and is detected using immunohistochemical techniques. Levels below 70 pmol/L are considered normal. This marker is highly specific for epithelial ovarian cancer but much less so for endometrial cancer⁽¹⁵⁾. It is used to differentiate endometrial cancer of the uterus and endometrial form of ovarian cancer. Serial assays of HE4 correlate with disease progression in up to 70% of the cases. Studies confirmed comparable sensitivity of CA-125 and HE4 in patients with ovarian cancer⁽¹⁶⁾.

TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA)

This cytokeratin is a marker of cell death, independent of etiology. TPA level in healthy people is 85-120 U/L. Elevated levels thereof are often denoted in patients with late stage cancer. Assessment of TPA and SCC-AG facilitates a reliable evaluation of biological aggressiveness of tumor. TPA is present in ovarian cancer and in tumors of epithelial origin, independent of their clinical stage. Comparison of diagnostic sensitivity in detecting recurrence of cervical cancer focused on 3 markers: SCC-AG, TPA and CEA. It turned out that SCC-AG was most sensitive (71.9%), TPA was most specific (95.6%) and CEA was least useful as a marker in the clinical practice⁽¹⁷⁾. TPA proved to be superior to other analyzed markers and an independent predictive factor in cervical cancer patients. It may be also present in inflammations of liver and lungs⁽¹⁸⁾.

CYFRA 21-1

It belongs to cell death markers and is assessed in tumors of various locations. Normal level is estimated at 3.5 ng/ml.

inhibitorów proteazy i oznaczany jest metodą immunohistochemiczną. Za wartości prawidłowe uznaje się poziom <70 pmol/l. Marker ten charakteryzuje się dużą swoistością dla raka nabłonkowego jajnika, a znacznie mniejszą dla raka trzonu macicy⁽¹⁵⁾. Wykorzystywany jest do różnicowania raka trzonu macicy z postacią endometrialną raka jajnika. Seryjne oznaczenia HE4 aż w 70% korelują z progresją choroby. Wykazano porównywalną czułość CA-125 i HE4 u chorych na raka jajnika⁽¹⁶⁾.

TKANKOWY ANTYGEN POLIPEPTYDOWY – TPA

Jest cytokeratyną, markerem obumierania komórkowego bez względu na etiologię. Stężenie u zdrowych osób wynosi 85-120 U/l. Występuje częściej u chorych w wysokich stadiach zaawansowania klinicznego raka. Określenie poziomu TPA wraz z markerem SCC-AG ułatwia ocenę biologiczną agresywności nowotworu. Tkankowy antygen polipeptydowy stwierdzany jest w raku jajnika, jak również w guzach pochodzenia nabłonkowego, niezależnie od ich zaawansowania klinicznego. Przy porównaniu czułości diagnostycznych w wykrywaniu wznowy raka szyjki macicy uwzględniono trzy markery: SCC-AG, TPA i CEA. Wykazano, że największą czułością cechuje się SCC-AG (71,9%), TPA miał największą swoistość diagnostyczną (95,6%), natomiast CEA jako marker wykazał się najmniejszą przydatnością diagnostyczną⁽¹⁷⁾. TPA jest najlepszym z ocenianych markerów i prognostycznie niezależnym wskaźnikiem rokowniczym u chorych na raka szyjki macicy. Stwierdza się go także w stanach zapalnych wątroby i płuc⁽¹⁸⁾.

CYFRA 21-1

Należy do markerów obumierania komórek nowotworowych i jest oznaczana w nowotworach o różnym umiejscowieniu narządowym. Za normę uznano wartość 3,5 ng/ml. CYFRA 21-1 to fragment cytokeratyny 19, której ekspresja stwierdzana jest w komórkach raka płaskonabłonkowego szyjki macicy i niedrobnokomórkowego raka płuc (w tym nowotworze jest najczęściej badana). Podwyższony poziom markera wykazuje wyraźną zależność od zaawansowania klinicznego i zajęcia węzłów chłonnych. U chorych na raka szyjki macicy CYFRA 21-1 ma podobnie dużą użyteczność co SCC-AG i obecna jest u chorych, u których nie występuje SCC-AG^(19,20).

Dotychczas opisane markery charakteryzują się małą czułością lub/i swoistością, dlatego nieustannie prowadzone są badania mające na celu odkrycie markera, który spełni oczekiwania kliniczne i będzie przydatny w diagnozowaniu choroby oraz monitorowaniu wyniku jej leczenia. Jednym z obecnie badanych markerów pod względem przydatności w rozpoznawaniu lub ocenie wyników leczenia, a także wykryciu wznowy choroby

CYFRA 21-1 is a segment of cytokeratin 19, which is expressed in cells of planoepithelial cancer of the cervix and non-small-cell lung cancer (actually it is most often studied in the latter). Elevated level of this marker shows a close correlation with clinical stage and invasion of lymph nodes. In patients with cervical cancer, the role of CYFRA 21-1 is similar to that of SCC-AG and may be present when the latter is absent^(19,20).

Markers described above are characterized by poor sensitivity and/or specificity, so there is ongoing research aiming at discovery of a marker that would meet clinical expectations and be useful in diagnosing the disease and in monitoring treatment outcome. One of markers currently studied in the aspect of its usefulness in diagnosing the disease or evaluating treatment outcome as well as detecting recurrence, is the tumor-associated trypsin inhibitor (TATI).

TUMOR-ASSOCIATED TRYPsin INHIBITOR (TATI)

This is a marker hitherto used in the diagnosis of ovarian cancer. According to present-day data, TATI is a peptide produced in large concentrations by mucus-filled ovarian cysts. In healthy people, its serum level is about 11 mg/L and in the urine – no more than 25 mg/L⁽²¹⁾. Low TATI level is seen in healthy tissues, particularly within the digestive system, respiratory system and genitourinary system. Elevated level thereof is seen in tumors of the bladder, kidneys, pancreas, stomach, large bowel, lungs and liver⁽²²⁾. High TATI level is an ominous prognostic sign and correlate mainly with advanced stage of the disease. This marker is rapidly removed from the bloodstream by kidneys, so an elevated level thereof may result from renal failure, particularly in view of coexisting nephritis. An increased TATI level in pancreatitis and inflammatory conditions within the pelvis has been observed⁽²²⁾.

In patients with mucous ovarian cancer, TATI level increased considerably in the first phase of disease and grew further with advancing clinical stage, reaching an even a one hundred-fold higher level. An effective diagnostic tool in the monitoring of clinical course of ovarian cancer prove the use of two markers: TATI and CA-125. The latter is considered the most sensitive marker for non-mucous types of ovarian cancer^(23,24). Comparison of TATI and CEA levels provides the highest sensitivity in the monitoring of ovarian cancer treatment, although none of them is useful in the detection of early phases of the disease. In breast cancer, TATI level increases directly proportional to advancing clinical stage⁽²⁵⁾.

Austrian investigators performed a study assessing sensitivity of TATI in women affected with endometriosis⁽¹⁰⁾. It revealed that at early stages of the disease, TATI sensitivity was low, but gradually increased in more advanced phases. The authors conclude that use of one mark-

jest trzustkowy inhibitor trypsyny TATI (*tumor-associated trypsin inhibitor*).

TATI (TUMOR-ASSOCIATED TRYPsin INHIBITOR)

Jest to marker stosowany dotychczas w diagnostyce nowotworów jajnika. Uważa się, że TATI jest peptydem produkowanym w dużych stężeniach przez wypełnione śluzem torbiele jajników. Poziomy jego stężenia u zdrowych osób wynoszą w surowicy 11 mg/l, a w moczu nie więcej niż 25 mg/l⁽²¹⁾. Niskie stężenie TATI notuje się w zdrowych tkankach, zwłaszcza przewodu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego. Zwiększone stężenie jest stwierdzane w nowotworach pęcherza moczowego, nerek, trzustki, żołądka, jelita grubego, płuc i wątroby⁽²²⁾. Wysokie stężenia TATI rokują bardzo niekorzystnie. Wiązą się głównie ze stopniem zaawansowania choroby. Marker ten jest szybko usuwany z krążenia przez nerki, dlatego uważa się, że wzrost jego poziomu może być skutkiem niewydolności nerek, szczególnie gdy współistnieje stan zapalny nerek. Obserwowano wzrost TATI przy zapaleniach trzustki i stanach zapalnych w miednicy małej⁽²²⁾.

U chorych na raka śluzowego jajnika poziom stężenia TATI zwiększał się wyraźnie w pierwszej fazie choroby i wraz z postępowaniem zaawansowania klinicznego narastał,

er only in the diagnosis of endometriosis is insufficient. Similarly, in the diagnosis of uterine malignancies, combined assessment of TATI and CA-125 levels provides a chance for a more precise determination of treatment outcome^(22,25).

SUMMATION

Some combinations of markers enhance sensitivity and specificity of assays, although this still does not enable their use in screening tests, while their results are unreliable in the monitoring of treatment of neoplastic disease. All above-described markers are proteins, whose expression progresses in parallel with neoplastic disease. At present, this fact is the rationale for expanding diagnostic workup and testing molecular markers of neoplasia. Molecular studies performed to date enabled the discovery of about 300 genes and their proteins associated with the development of malignant tumors⁽²⁶⁾. Underway are studies of genetic and protein profile of oncologic patients as compared with healthy persons. Novel research areas are being developed: genomics and proteomics. Nowadays, studies at the molecular level enable selection of prognostic factors, which determine the probability of cure with implementation of concrete medications in concordance with genes and proteins found

Umiejscowienie nowotworu <i>Tumor location</i>	Markery klasyczne <i>Classic markers</i>
Rak szyjki macicy <i>Uterine cervix</i>	SCC-AG, CYFRA 21-1, TPS
Rak trzonu macicy <i>Uterine corpus</i>	CA-125, CA-15-3, ER, PR, HER-1, HER-2 (receptory: estrogenowe, progesteronowe, naskórkowego czynnika wzrostu), CA-72-4, MMP (metaloproteinaza) <i>CA-125, CA-15-2, ER, PR, HER-1, HER-2 (receptors for estrogens, progesterone, epidermal growth factor), CA-72-4, MMP (metalloproteinase)</i>
Nowotwory jajnika <i>Ovary</i>	CA-125, β -HCG, AFP, CEA, mezotelina, HE4, inhibina, kalikreiny tkankowe, TATI <i>CA-125, β-HCG, AFP, CEA, mesothelin, HE4, inhibin, tissue kallikreins, TATI</i>
Rak sromu <i>Vulva</i>	VEGF (naczyniowy czynnik wzrostu), HER-2 <i>VEGF (vascular endothelial growth factor), HER-2</i>
Rak piersi <i>Breast</i>	CA-15-3, CA-27, CA-29, TPS, ER, PR, HER-2
Rak jelita grubego <i>Large bowel</i>	CEA, CA-19-9, TATI
Rak gruczołu krokowego <i>Prostate</i>	PSA, PAP
Rak płuca <i>Lung</i>	NSE, SCC-AG, CYFRA 21-1, CEA
Nowotwory zarodkowe jądra <i>Ovarian germ cell cancer</i>	β -HCG, AFP, PLAP
Rak tarczycy <i>Thyroid</i>	Tyreoglobulina, kalcytonina <i>Thyroglobulin, calcitonin</i>
Pierwotny rak wątrobowokomórkowy <i>Primary liver cancer</i>	AFP, TATI

Tabela 1. Wykorzystanie oznaczeń markerów nowotworowych w różnych lokalizacjach nowotworów złośliwych
Table 1. Role of assay of tumor markers in various locations of malignant tumors

osiągając wartość nawet stukrotnie większą. Stwierdzono, że skuteczną metodą diagnostyczną w monitorowaniu rozwoju nowotworów jajnika jest wykorzystanie dwóch markerów: TATI i CA-125. Drugi z nich jest uznawany za najbardziej czuły marker dla nieśluzowych typów raka jajnika^(23,24). Porównanie poziomów stężenia markerów TATI i CEA pomaga osiągnąć najwyższą czułość w monitorowaniu leczenia raka jajnika, jednak żaden z nich nie jest przydatny w wykrywaniu wczesnego stadium choroby. W przypadku nowotworu piersi dowiedziono, że poziom TATI rośnie wraz ze stopniem zaawansowania choroby⁽²⁵⁾. Austriaccy naukowcy przeprowadzili badanie oceniające czułość markera TATI u kobiet z endometriozą⁽¹⁰⁾. Wynika z niego, że we wczesnych stadiach choroby marker wykazywał niewielką czułość, która jednak stopniowo wzrastała w kolejnych etapach bardziej zaawansowanej choroby. Autorzy są zdania, że stosowanie tylko jednego markera w rozpoznawaniu endometriozy jest niewystarczające. Podobnie w diagnostyce nowotworów macicy łączna ocena stężeń TATI i CA-125 stwarza szansę na dokładne określenie efektu leczenia nowotworów złośliwych^(22,25).

PODSUMOWANIE

Niektóre kombinacje markerów zwiększają czułość i specyficzność oznaczeń, jednak nadal nie pozwalają na użycie ich w badaniu skринingowym, a ich wyniki są niewiarogodne w monitorowaniu efektów leczenia choroby nowotworowej.

Wszystkie opisane markery są białkami, których ekspresja towarzyszy chorobie nowotworowej. Fakt ten jest obecnie powodem poszerzania diagnostyki o badania molekularnych markerów nowotworzenia. Badania molekularne pozwoliły dotąd na wykrycie około 300 genów i ich białek związanych z powstawaniem nowotworów złośliwych⁽²⁶⁾. Prowadzone są również badania profilowania genetycznego i białkowego chorego na nowotwór w porównaniu z człowiekiem zdrowym. Rozwijają się kolejne dyscypliny naukowe – genomika i proteomika. Dziś badania na poziomie molekularnym wskazują na predykcyjne czynniki prognostyczne, które określają prawdopodobieństwo uzyskania wyleczenia przy zastosowaniu określonych leków zgodnych z genami i białkami obecnymi u chorego na nowotwór złośliwy. Dzięki takiej precyzji można uzyskać lepsze wyniki wyleczeń chorych oraz ograniczyć odsetek powikłań terapii wskutek stosowania preparatów celowanych wyłącznie na czynniki, którymi charakteryzuje się nowotwór.

in the concrete patients with a malignant tumor. Such a precision will contribute to improved treatment outcomes and will reduce the rate of treatment-related complications, enabling the use of preparations targeted against factors present in a particular tumor.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Soborczyk A, Deptała A.: Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń* 2007; 4: 184-189.
2. Kulpa J.: Diagnostyka laboratoryjna chorób nowotworowych. W: Pawlicki M. (red.): *Elementy diagnostyki nowotworów złośliwych*. α -medica press, Bielsko-Biała 2001: 93-115.
3. Fukuchi T., Sakamoto M., Tsuda H. i wsp.: Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res.* 1998; 58: 3526-3528.
4. Saffari B., Jones L.A., el-Naggar A. i wsp.: Amplification and overexpression of HER-2/*neu* (*c-erbB2*) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res.* 1995; 55: 5693-5698.
5. Będkowska G.E., Ławicki S., Szmikowski M.: Markery nowotworowe przydatne w diagnostyce i monitorowaniu raka endometrium i szyjki macicy. *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)* 2007; 61: 122-128.
6. Rogulski L., Olejek A.: Zastosowanie biomarkerów w diagnostyce i leczeniu raka jajnika. *Przegl. Menopauz.* 2008; 6: 301-307.
7. Castrillon D.H., Lee K.R., Nucci M.R.: Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2002; 21: 4-10.
8. Agarwal M.L., Agarwal A., Taylor W.R., Stark C.R.: p53 controls both the G₂/M and the G₁ cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995; 92: 8493-8497.
9. Molina R., Filella X., Augé J.M. i wsp.: CYFRA 21.1 in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA. *Anticancer Res.* 2005; 25: 1765-1771.
10. Bielicki D.: Rola antygenu rakowo-łłodowego (CEA) w monitorowaniu terapii raka jelita grubego. *Gastroenterol. Pol.* 2003; 10: 173-176.
11. Erdem O., Taskiran C., Onan M.A. i wsp.: CD105 expression is an independent predictor of survival in patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 1007-1011.
12. Lenczewski A.J., Terlikowski S.J., Kulikowski M.: Molekularne czynniki prognostyczne w raku szyjki macicy. *Ginekologia po Dyplomie* 2006; 8: 23-31.
13. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. i wsp.: Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J. Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 924-930.
14. Petros J.A., Baumann A.K., Ruiz-Pesini E. i wsp.: mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102: 719-724.
15. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. i wsp.: Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 1315-1319.
16. Bandiera E., Romani C., Specchia C. i wsp.: Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20: 2496-2506.
17. Juang C.M., Wang P.H., Yen M.S. i wsp.: Application of tumor markers CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 103-106.
18. Czamecka A.M., Golik P., Bartnik E.: Mitochondrial DNA mutations in human neoplasia. *J. Appl. Genet.* 2006; 47: 67-78.

19. Jakubowicz J., Rychlik U., Wójcik E.: SCC-Ag, CYFRA 21-1 oraz wybrane wskaźniki laboratoryjne w monitorowaniu leczenia chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 285-291.
20. Kotowicz B., Kowalska M., Fuksiewicz M. i wsp.: Kliniczne znaczenie komplementarnych oznaczeń standardowych markerów nowotworowych i wybranych cytokin w surowicy krwi chorych na raka szyjki macicy. *Współcz. Onkol.* 2006; 10: 292-229.
21. Stenman U.H., Koivunen E., Itonen O., Halila H.: Clinical use and biological function of tumor-associated trypsin inhibitor (TATI). Edizioni Minerva Medica S.P.A., Torino 1993: 351-361.
22. Patton P.E., Field C.S., Harms R.W., Coulam C.B.: CA-125 levels in endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 770-773.
23. Halila H., Lehtovirta P., Stenman U.H., Seppälä M.: CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1988; 67: 53-58.
24. Peters-Engl C., Medl M., Ogris E., Leodolter S.: Tumor-associated trypsin inhibitor (TATI) and cancer antigen 125 (CA125) in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2727-2730.
25. Barbieri R.L., Niloff J.M., Bast R.C. Jr i wsp.: Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 630-634.
26. Będkowska S., Ławik S., Szmitkowski M.: Molekularne markery karcynogenezy w diagnostyce raka szyjki macicy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 99-105.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.