

Monika SzturmowiczKlinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Adam Torbicki

Cytokeratyny jako tkankowe i surowicze markery niedrobnokomórkowego raka płuca

Cytokeratins — tissue and biochemical markers of non-small cell lung cancer

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 315–316

Cytokeratyny (CK) są to włókna o pośredniej długości stanowiące szkielet komórek nabłonkowych. Dotychczas opisano 23 rodzaje tych włókien. Klasa I to CK kwaśne, o niskim ciężarze cząsteczkowym (CK 9–23), klasa II to CK obojętne i zasadowe, o wyższym ciężarze cząsteczkowym (CK 1–8) [1]. Każda komórka nabłonkowa zawiera dimery złożone z włókien klasy I i II w proporcji 1:1, natomiast rodzaj CK zależy od typu nabłonka [1].

W komórkach nabłonka dróg oddechowych obecne są CK 7, 8, 18, 19 [1, 2]. Najbardziej uniwersalnym składnikiem jest CK 19, która najprawdopodobniej kompensuje zmiany ekspresji pozostałych cytokeratyn [1]. Jej obecność wykazują komórki nabłonka rzęskowego, gruczołów śluzowych, komórki neuroendokrynne oraz pneumocyty I i II typu [2]. Transformacja nowotworowa komórki nabłonka oskrzelowego nie prowadzi do zmiany składu cytokeratyn, jednak zmienia się na ogół stopień ich ekspresji. Zależy to od wielu czynników, między innymi od lokalizacji guza i jego typu histologicznego. I tak na przykład w gruczolakoraku płuca i w obwodowo zlokalizowanym raku płaskonabłonkowym dominującym typem jest CK 7, natomiast w centralnie zlokalizowanym raku płaskonabłonkowym — CK 19 [3]. W drobnokomórkowym raku płuca ekspresja CK 19 jest stosunkowo słabsza niż w raku niedrobnokomórkowym [2].

Martwica lub apoptoza komórki raka płuca wiąże się z fragmentacją cytokeratyn i ich przedostawaniem się do osocza, gdzie krążą w postaci rozpuszczalnej [4]. Oznaczanie fragmentów cytokeratyn

w surowicy chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) może być pomocne w ocenie zaawansowania choroby, monitorowaniu przebiegu leczenia i do oceny rokowania. Najczęściej wykorzystywanym markerem jest Cyfra 21-1 (fragmenty CK 19). W przypadku operacyjnego NDRP (I i II stopień zaawansowania) podwyższone stężenie markera Cyfra 21-1 w surowicy stwierdza się u 25–30% chorych [5]. W tej grupie chorych stopień zaawansowania choroby nowotworowej, oceniany na podstawie materiału operacyjnego, jest często wyższy niż kliniczny, a rokowanie jest gorsze niż w pozostałych przypadkach [6]. U chorych z miejscowo zaawansowanym i przerzutowym NDRP wysokie stężenie markera Cyfra 21-1 przed leczeniem i brak normalizacji po leczeniu ma również niekorzystne znaczenie rokownicze [7–9]. W czasie chemioterapii stężenie markera Cyfra 21-1 obniża się u większości chorych, jednak obiektywnej remisji powinno towarzyszyć znaczne obniżenie stężenia tego markera, przekraczające 65% stężenia wyjściowego [10]. Niektórzy autorzy przypisują zmianom stężenia markera Cyfra 21-1 po pierwszym kursie leczenia ważne znaczenie predykcyjne [10], inni są skłonni uważać za bardziej miarodajną zmianę stężenia po 3 kursach leczenia [11].

Przeciwciała przeciw cytokeratynom są często wykorzystywane w badaniach immunohistochemicznych guzów płuca. Jednym ze wskazań jest identyfikacja ogniska pierwotnego w przypadku gruczolakoraka. Ekspresja CK 20 przemawia za pochodzeniem z przewodu pokarmowego, obecność CK 7 — za pierwotnym rakiem płuca.

Adres do korespondencji: Monika Szturmowicz, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: mszturm@yahoo.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 23.07.2007 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

Badanie ekspresji cytokeratyn jest też wykorzystywane w diagnostyce mikroprzerzutów raka płuca w narządach, w których nie powinno być komórek nabłonkowych, a więc w węzłach chłonnych i w szpiku kostnym. Zazwyczaj ocenia się ekspresję CK 19. W wyniku tych badań rozpoznaje się mikroprzerzuty w 15–30% przypadków, w których doświadczony patolog nie był w stanie wykryć komórek nowotworowych na podstawie konwencjonalnego barwienia [12, 13]. Z badań pilotażowych wynika, że obecność mikroprzerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia jest czynnikiem ryzyka wczesnej wznowy [12, 14] i stanowi niekorzystny element prognostyczny [12, 13]. Znaczenie rokownicze mikroprzerzutów do szpiku nie zostało jednoznacznie ustalone [13]. Wyniki tych eksperymentów mogą przesądzić w przyszłości o zmianie sposobu postępowania u chorych kwalifikowanych obecnie do zabiegu operacyjnego jako jedynej metody leczenia. W tym celu trzeba jednak zminimalizować liczbę wyników fałszywie dodatnich, które mogą dotyczyć komórek dendrytycznych w węzłach chłonnych i komórek siateczki w szpiku.

W związku z powszechną obecnością cytokeratyn w komórkach raka płuca nie badano do tej pory, czy stopień ekspresji tych substancji ma znaczenie kliniczne. Tym bardziej interesująca jest praca oryginalna autorstwa Kosackiej i Jankowskiej [15] dotycząca prognostycznego znaczenia stopnia ekspresji CK 19 w NDRP, prezentowana w bieżącym numerze „Pneumonologii i Alergologii Polskiej”. Badania przeprowadzono na materiale operacyjnym, co stanowi ogromną zaletę przedstawionego doniesienia. Autorki wykazały dodatnią ekspresję CK 19 (powyżej 20% komórek) we wszystkich badanych guzach. Natężenie reakcji barwnej było natomiast zróżnicowane — od słabego do bardzo wyraźnego. Autorki udowodniły, że guzy o większej rozległości wykazywały mniejsze nasilenie reakcji barwnej niż guzy mało zaawansowane. Słaba reakcja barwna miała — według Kosackiej i Jankowskiej — negatywne znaczenie rokownicze, ale tylko u chorych z rakiem płaskonabłonkowym. Zjawisko to było najprawdopodobniej częściowo związane z większą rozległością guzów wykazują-

cych niską ekspresją CK 19. W grę wchodzi jednak również inne mechanizmy o znaczeniu prognostycznym związane z niską ekspresją CK 19, takie jak większe nasilenie apoptozy w guzie lub zwiększona zdolność do tworzenia przerzutów.

Piśmiennictwo

1. Kanaji N., Bandoh S., Fujita J., Ishii T., Ishida T., Kubo A. Compensation of type I and type II cytokeratin pools in lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 55: 295–302.
2. Chyczewski L., Nikliński J., Chyczewska E., Laudański J., Furman M. Immunohistochemical analysis of tissue localization of cytokeratin 19 in lung cancer. *Roczniki AM w Białymstoku* 1997; 42 (supl. 1): 162–172.
3. Saijo T., Ishii G., Nagai K. i wsp. Differences in clinicopathological and biological features between central-type and peripheral type squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2006; 52: 37–45.
4. Buccheri G., Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer* 2001; 34: s65–s69.
5. Nikliński J., Burzykowski T., Niklińska W. i wsp. Preoperative Cyfra 21-1 level as a prognostic indicator in resected non-small cell lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1424–1428.
6. Mizuguchi S., Nishiyama N., Iwata T. i wsp. Clinical value of serum cytokeratin 19 fragment and sialyl-Lewis X in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 216–222.
7. Załęska M., Szturmowicz M., Zych J. i wsp. Znaczenie wybranych biochemicznych markerów nowotworowych dla prognozowania wczesnej odpowiedzi na leczenie i rokowania u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 270–276.
8. Ardizzoni A., Cafferata M.A., Tiseo M. i wsp. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2006; 107: 2842–2849.
9. Chen T.-F., Jiang G.-L., Fu X.-L. i wsp. CK19 mRNA expression measured by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in the peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer treated by chemoradiation: an independent prognostic factor. *Lung Cancer* 2007; 56: 105–114.
10. Merle P., Janicot H., Filaire M. i wsp. Early Cyfra 21-1 variation predicts tumor response to chemotherapy and survival in locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Int. J. Biol. Markers* 2004; 19: 310–315.
11. Hamzaoui A., Thomas P., Castelnaud O., Roux N., Roux F., Kleisbauer J.P. Usefulness of longitudinal evaluation of Cyfra 21-1 variations in advanced lung cancer monitoring. *Lung Cancer* 1997; 16: 191–202.
12. Jiao X., Krasna M.J. Clinical significance of micrometastasis in lung and esophageal cancer: a new paradigm in thoracic oncology. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 278–284.
13. Osaki T., Oyama T., Gu C.-D. i wsp. Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2930–2936.
14. Le Pimpec-Barthes F., Danel C., Lacave R. i wsp. Association of CK19 mRNA detection of occult cancer cells in mediastinal lymph nodes in non-small cell lung carcinoma and high risk of early recurrence. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 306–312.
15. Kosacka M., Jankowska R. Prognostyczne znaczenie stopnia ekspresji cytokeratyny 19 w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 317–323.