

SPIS TREŚCI

- 3** Zalecenia NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) odnośnie stosowania biomarkerów w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych i udarów
The National Academy of Clinical Biochemistry guidelines for biomarkers in primary prevention of cardiovascular disease and stroke
Dagna M. Bobilewicz
- 6** Badania biochemiczne w diagnostyce i ocenie wyników leczenia chirurgicznego chorych na nowotwory układu pokarmowego
Laboratory tests in the diagnosis and monitoring the results of surgical treatment in patients with cancer of the alimentary tract
Bruno Szczygieł
- 13** Swoisty antygen sterczowy (PSA) – „złoty” marker dla raka stercza?
Prostate specific antigen (PSA) – „gold” marker for prostate cancer?
Jan Kanty Kulpa
- 18** Troponina w diagnostyce zawału serca – marker idealny?
Troponin in diagnostics of myocardial infarction – an ideal marker?
Aleksander Celiński
- 24** Warto wiedzieć

Wydawca IN VITRO EXPLORER

HORIBA ABX Sp. z o.o.

Wał Miedzeszyński 598, 03-994 Warszawa

+48 22 673 20 22, +48 22 673 20 26

www.horiba-abx.com.pl

Redaktor koordynujący: dr med. Aleksander Celiński

Konsultacja naukowa: prof. dr hab. n. med. Dagna M. Bobilewicz

Redakcja: Maria Domagała, Marta Domagała

Projekt graficzny: Aleksandra Król

Skład i łamanie: Zych Studio

ISSN 1732-9752

Nakład: 3000 egz.

wrzesień 2009

Zasady publikowania prac w IN VITRO EXPLORER

do wglądu u p. Renaty Polkowskiej

e-mail: renata.polkowska@horiba.com

ZALECENIA NACB (NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY) ODNOŚNIE STOSOWANIA BIOMARKERÓW W PIERWOTNEJ PREWENCJI CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH I UDARÓW

NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY GUIDELINES FOR BIOMARKERS
IN PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND STROKE

Dagna M. Bobilewicz

Streszczenie

Przedstawiono główne zalecenia opracowane i opublikowane przez NACB, dotyczące roli biomarkerów w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Zalecenia te oceniają grupy markerów w odniesieniu do istniejącej skali oceny ryzyka wg Framingham pod kątem epidemiologicznym oraz analitycznym.

Słowa kluczowe

NACB, zalecenia, choroby sercowo-naczyniowe, prewencja pierwotna, biomarkery.

Summary

This article presents the main guidelines concerning the role of biomarkers in primary prevention of cardiovascular disease published by NACB. The guidelines evaluate particular groups of markers from the epidemiological as well as the analytical point of view in relation to the Framingham risk score.

Keywords

NACB, guidelines, cardiovascular disease, primary prevention, biomarkers.

Narodowa Akademia Chemii Klinicznej (National Academy of Clinical Biochemistry – NACB) jest międzynarodową agendą Amerykańskiego Towarzystwa Chemii Klinicznej (American Association for Clinical Chemistry – AACC), skupiającą autorytety naukowe z całego świata i znaną z formułowania akceptowanych na poziomie międzynarodowym zaleceń laboratoryjnych i klinicznych w zakresie aktualnych problemów diagnostycznych. W ostatnim okresie opublikowano pięć takich zaleceń, a w tym:

- biomarkery ostrej niewydolności wieńcowej (2007), zawierające aktualnie obowiązującą definicję zawału,
- wymogi jakości w odniesieniu do markerów nowotworowych (2008),
- badania przesiewowe noworodków (2009).

Ostatnie opracowanie, któremu poświęcone jest niniejsze doniesienie, dotyczy oceny tzw. „wschodzących” biomarkerów (emerging biomarkers). Szereg z nich jest ogólnie znanych, a ich związek z chorobami układu krążenia był wielokrotnie opisywany. Znaczenie czynników takich, jak dyslipidemia, jest od dawna udokumentowane, nie ma natomiast definicji roli i wartości diagnostycznej takich czynników, jak nadciśnienie czy palenie papierosów w zmianach chorobowych, jak również nie zostało jednoznacznie ustalone, w jakich sytuacjach klinicznych ich oznaczanie jest istotne (prewencja pierwotna, wtórna, monitorowanie leczenia).

Kliniczna przydatność wybranych markerów w prewencji pierwotnej została opracowana na podstawie

szczególowego przeglądu piśmiennictwa i oceniona z uwzględnieniem:

1. zgodności danych uzyskanych w badaniach wielo-
ośrodkowych,
2. cech analitycznych metod oznaczeń,
3. dostarczenia dodatkowych informacji do skali oce-
ny ryzyka wg Framingham,
4. skuteczności stosowania więcej niż jednego z mar-
kerów zapalnych,
5. możliwości zastosowania przewidywalnych i sku-
tecznych środków zapobiegawczych zmniejszających
ryzyko.

Autorzy „Zaleceń” posługują się przyjętym systemem klasyfikacji informacji według schematu:

Stopień informacji

I – udowodnione fakty

II – rozbieżność opinii

III – dane świadczące o nieprzydatności, wręcz szko-
dliwości

Klasyfikacja informacji wg wagi faktów

A – dane oparte na wieloośrodkowych, odpowiednio
zaplanowanych badaniach, wykonanych na odpo-
wiednio dużej liczbie pacjentów

B – ograniczona liczba pacjentów, badania nierando-
mizowane

C – zalecenia oparte tylko na konsensusie ekspertów.
Informacje mogą być opisywane poprzez łączenie
symboli, np. II A.

Zostały wyróżnione następujące grupy markerów:

1. stanu zapalnego,
2. podklas LDL,
3. lipoproteiny (a) – Lp(a),
4. apolipoproteiny A-I i B,
5. oceniające czynność nerek,
6. peptydy natriuretyczne

Ad 1. Wśród 24 biomarkerów poza hsCRP (sercowe
CRP), fibrynogenem, liczbą leukocytów wymieniono
również interleukiny, mieloperoksydazę, ligand CD40,

d-dimery, a także inhibitor aktywatora plazminogenu
i czynnik von Willebranda. Ze względu na dostępność
testów, jak i ilość danych główną uwagę skupiono na
trzech pierwszych. Ogólne zalecenia można podsu-
mować następująco:

hsCRP nie należy oznaczać, jeśli 10-letnie ryzyko jest
poniżej 5% (IA). Przy ryzyku 10-20% stężenie hsCRP
może być pomocne w dalszej stratyfikacji ryzyka i za-
szeregowaniu do wyższej lub niższej kategorii (IA).
Korzyści z wprowadzenia leczenia w oparciu o hsCRP
są niepewne (IIB). Nie znaleziono dowodów na to,
że oznaczanie drugiego z markerów zapalnych obok
hsCRP jest uzasadnione dla oceny ryzyka (IIC).

Fibrynogen jest niezależnym czynnikiem ryzyka cho-
roby wieńcowej, aczkolwiek ze względu na brak jed-
noznacznej standaryzacji i dowodów na wpływ na
strategię leczenia nie zaleca się oznaczeń jego stężeń
w prewencji pierwotnej (IIIA); podobne stanowisko
zostało przyjęte w odniesieniu do liczby krwinek bia-
łych (IIIC).

Ad 2. Przewaga małych, gęstych cząstek frakcji LDL
jest czynnikiem związanym z występowaniem epizo-
dów wieńcowych, ale nie ma dostatecznych dowo-
dów, że powinny być oznaczane w prewencji pier-
wotnej, tym bardziej że metody analityczne nie są
standaryzowane (IIIA).

Ad 3. Nie zaleca się oznaczania Lp(a) jako badania
przesiewowego w prewencji pierwotnej (IIIA), nato-
miast może być stosowane u osób z obciążeniem
chorobami układu krążenia w wywiadzie rodzinnym
w celu oceny predyspozycji genetycznej (IIC).

Ad 4. Stężenie apoB jest odzwierciedleniem lipopro-
tein aterogennych, ze względu jednak na fakt, że jej
wartość prognostyczna w ocenie ryzyka chorób ukła-
du krążenia jest porównywalna do wartości tradycyj-
nego profilu lipidowego, nie zaleca się wykonywania
tego badania dla oceny ogólnego ryzyka (IIB). Na-
tomiast stosunek apoB/apoA-I może być stosowany

w profilaktyce pierwotnej alternatywnie do stosunku cholesterol całkowity/cholesterol HDL (IIA).

Ad 5. Badania w kierunku przewlekłej choroby nerek nie są zalecane jako postępowanie rutynowe, jeśli 10-letnie ryzyko nie przekracza 5% i nie występują inne czynniki usposabiające do chorób układu krążenia i chorób nerek (IIIC). Natomiast zalecana jest w prewencji pierwotnej ocena czynności nerek (albuminuria, eGFR) u osób z cukrzycą, nadciśnieniem, chorobą nerek w wywiadzie rodzinnym oraz ryzykiem pomiędzy 10% a 20% (IIB). Cystatyna C może okazać się lepszym czynnikiem predykcyjnym niż stosowane dotychczas badania rutynowe, ale wymaga to dalszych dowodów (IIC).

Ad 6. W badaniach określonych populacji wykazano, że umieralność w okresie 2-7 lat wśród osób z podwyższonym stężeniem BNP lub NT-proBNP była

wyższa, tym niemniej nie ma dowodów na to, że prowadzenie leczenia w oparciu o te parametry jest korzystne (IIIB).

Jak widać z przedstawionych pokrótce głównych punktów zaleceń NACB, trwają badania mające na celu potwierdzenie lub wykluczenie wartości biomarkerów w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia, a punktem odniesienia nadal jest ocena ryzyka w odniesieniu do punktacji Framingham. Dodatkowe trudności interpretacyjne związane są z faktem, że metody oznaczeń nie są standaryzowane.

Opracowano na podstawie:
Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease and stroke – Laboratory medicine practice guidelines. The National Academy of Clinical Biochemistry
www.aacc.org/NACB

prof. dr hab. n. med. Dagna M. Bobilewicz
*Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

BADANIA BIOCHEMICZNE W DIAGNOSTYCE I OCENIE WYNIKÓW LECZENIA CHIRURGICZNEGO CHORYCH NA NOWOTWORY UKŁADU POKARMOWEGO

LABORATORY TESTS IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS
WITH CANCER OF THE ALIMENTARY TRACT

Bruno Szczygieł

Streszczenie

W diagnostyce i monitorowaniu wyników leczenia onkologicznego chorych na nowotwory złośliwe badania laboratoryjne, chociaż często nieswoiste, odgrywają bardzo ważną rolę. Wraz z badaniami obrazowymi i histopatologicznymi pozwalają ocenić stan kliniczny chorego, stopień zaawansowania nowotworu, jego wpływ na parametry hematologiczne oraz wydolność wątroby, nerek i układu krążeniowo-oddechowego. Pozwalają również kontrolować skuteczność leczenia, oraz mają znaczenie w rozpoznawaniu nawrotów choroby.

Słowa kluczowe

Nowotwory układu pokarmowego, badania laboratoryjne, biochemiczne markery nowotworowe, cytokiny.

Summary

Laboratory tests play an important role in diagnosis and monitoring the results of surgical treatment of patients with cancer of alimentary tract. Together with visual, endoscopic histological and clinical examinations they provide the means of monitoring the early and the late results of treatment as well as the influence of cancer on the function of vital organs in particular individual patients. Biochemical markers and cytokines are also very useful for the control of the efficacy of oncological treatment and the recurrence of colon cancer.

Keywords

Alimentary tract cancer, laboratory tests, biochemical markers, cytokines.

Zachorowalność na nowotwory złośliwe wykazuje stałą tendencję wzrostową, co wiąże się zarówno z lepszą wykrywalnością, jak i z niekorzystnymi czynnikami otaczającego nas środowiska. Jak wynika z danych opublikowanych w USA w roku 2006, przewidywano ok. 1.400.000 nowych przypadków nowotworów złośliwych ogółem i 565.000 zgonów z ich powodu (1).

W Polsce w roku 2004 odnotowano ponad 121.000 nowych zachorowań na nowotwory i prawie 90.000 zgonów z tego powodu, a ok. 375.000 osób żyło z udokumentowanym rozpoznaniem nowotworu (2).

Nowotwory złośliwe stanowiły drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując ponad 26% zgonów mężczyzn i 23% zgonów kobiet (2). Wbrew powszechnej opinii, że nowotwory złośliwe stanowią istotny problem u ludzi starszych, w Polsce od kilku lat nowotwory przed 65. rokiem życia są najczęstszą przyczyną zgonów (43%) i do końca 2010 roku staną się prawdopodobnie pierwszą przyczyną przedwczesnej umieralności mężczyzn (2).

Dwa zjawiska decydują w Polsce o wysokim zagrożeniu populacji nowotworami złośliwymi: wielkość ekspozycji na czynniki ryzyka, przede wszystkim

dym tytoniowy, oraz opóźnienie we wprowadzaniu ogólnokrajowych programów wczesnej diagnostyki i leczenia nowotworów (2).

Badania przesiewowe wykonywane zgodnie z obowiązującymi i ciągle aktualizowanymi zasadami dla każdego umiejscowienia i rodzaju nowotworu przyczyniły się do zwiększenia odsetka wczesnie rozpoznawanych nowotworów, a tym samym do znaczącej poprawy wyników leczenia w krajach, w których takie szeroko zakrojone badania są przeprowadzane (3).

Do zasadniczych celów diagnostyki nowotworów złośliwych należy zaliczyć:

- wykrycie nowotworu,
- ustalenie jego budowy histopatologicznej,
- określenie stopnia zaawansowania.

W oparciu o te dane dokonuje się wyboru metody leczenia onkologicznego, które obejmuje zarówno leczenie operacyjne jak i chemio- i radioterapię.

W wykrywaniu nowotworów wykorzystuje się przede wszystkim badania obrazowe, takie jak RTG, USG, TT, tomografię rezonansu magnetycznego (MRI), badania scyntygraficzne (izotopowe), badania endoskopowe i pozytronową emisyjną tomografię (PET) oraz badania laboratoryjne.

Badania laboratoryjne

Zarówno w diagnostyce, jak i w monitorowaniu wyników leczenia nowotworów złośliwych ważną rolę odgrywają badania laboratoryjne, które wykorzystuje się tak podczas planowania, jak i prowadzenia leczenia onkologicznego. W celu kompleksowej oceny stanu zdrowia pacjenta oraz wpływu nowotworu na funkcjonowanie poszczególnych narządów i układów już na etapie dokonywania wyboru metody leczenia onkologicznego konieczna jest znajomość przynajmniej takich wskaźników laboratoryjnych,

jak stężenie białka całkowitego, albumin, sodu, potasu, wapnia, fosforu i glukozy w surowicy, morfologia krwi obwodowej, koagulogram, cholesterol całkowity i frakcje HDL i LDL oraz badania czynności nerek i wątroby. Wyniki tych badań mają znaczenie rokownicze, a w przypadku nieprawidłowości wymagają skorygowania przed podjęciem leczenia onkologicznego.

Każde badanie, w tym także badanie laboratoryjne powinno mieć określoną czułość, czyli zdolność ujawniania dużej ilości tych cech, które są poszukiwane (wymierny odsetek wyników prawdziwie dodatnich), i swoistość, czyli zawierać wymierny odsetek wyników prawdziwie ujemnych. Jednak w monitorowaniu wyników leczenia badania laboratoryjne są szeroko wykorzystywane niezależnie od ich czułości i swoistości. Każde badanie jest bowiem odnoszone do obowiązującej normy i porównywane z wcześniejszym badaniem tego samego chorego. W powiązaniu z obserwacją i badaniem klinicznym chorego pozwala to określić kierunek zmian zachodzących w ustroju, a więc czy stan pacjenta ulega poprawie czy pogorszeniu. Interpretując wyniki badań laboratoryjnych, lekarz przed podjęciem decyzji terapeutycznych musi każdorazowo ocenić stan kliniczny pacjenta, a zwłaszcza stopień nawodnienia, który w sposób istotny może rzutować na wiarygodność wyniku.

Biochemiczne markery nowotworowe

Markery nowotworowe są to substancje, których obecność lub stężenie pozostaje w związku z rozwojem nowotworu. Mogą być one obecne w osoczu, w moczu lub innych płynach ustrojowych (wysięki) i są wytwarzane przez komórki nowotworowe lub przez komórki prawidłowe w odpowiedzi na toczący się proces nowotworowy (4, 5, 6, 7). W diagnostyce la-

laboratoryjnej wykorzystuje się głównie krążące markery nowotworowe, które ze względu na charakter można podzielić na:

- antygeny płodowe i zarodkowe: antygen rakowo-płodowy (carcino-embryonic antigen – CEA)
- antygeny łożyskowe: gonadotropina kosmówkowa (human chorionic gonadotropin – HCG)
- antygeny swoiste dla proliferujących komórek nowotworowych, w tym: glikoproteinowy antygen Ca 19-9 (4, 5, 6).

Antygen karcino-embrionalny (CEA)

Wyizolowany w roku 1965 przez Golda i Freedmana (8) z ekstraktów jelita grubego antygen rakowo-płodowy (karcino-embrionalny) wzbudził duże zainteresowanie chirurgów i onkologów. U ludzi zdrowych stężenie CEA w surowicy wynosi 0,5-4,0 µg/l (5) i wzrasta u chorych na nowotwory, a zwłaszcza u chorych na raka jelita grubego. Pomimo że ze względu na brak dostatecznej wartości diagnostycznej nie udało się wykorzystać CEA w badaniach przesiewowych, to okazał się on wysoce przydatny w rozpoznawaniu nawrotów i kwalifikacji chorych z rakiem jelita grubego do powtórnych operacji (4, 5, 6, 9). W wielu badaniach wykazano, że istnieje wyraźna zależność między stężeniem CEA w surowicy a zaawansowaniem nowotworu. Im wyższe zaawansowanie kliniczne nowotworu, tym większy odsetek chorych ma wysokie stężenie CEA; wysokie stężenie CEA stwierdzono u 20% chorych w stadium zaawansowania nowotworu A i B i aż u ok. 74% – wg Dukes`a (4, 6, 10), a wg niektórych autorów (5) nawet u 95% chorych mających przerzuty odległe. U ponad 85% chorych, u których po początkowym spadku dochodzi w różnym czasie po operacji do wzrostu stężenia antygenu, stwierdza się nawrót nowotworu, przy czym wzrost stężenia markera najczęściej wyprzedza objawy kliniczne (4, 6, 9). Wskazuje to na celowość włączenia oznaczeń antygenu karcino-embrionalnego (CEA) do

programu badań kontrolnych chorych operowanych z powodu raka jelita grubego. Trwała normalizacja stężenia po leczeniu chirurgicznym raka jelita grubego jest pomyślnym wskaźnikiem prognostycznym, chociaż zawsze należy wykonać inne badania przewidziane programem monitoringu.

Gonadotropina kosmówkowa (HCG)

Antygen w warunkach fizjologicznych jest wydzielany przez komórki trofoblastyczne łożyska, a u chorych jest wytwarzany przez nowotwory złośliwe zawierające niedojrzałą tkankę zarodkową. U zdrowych kobiet stężenie gonadotropiny w surowicy nie przekracza 10 j.m./ml, w ciąży wzrasta do ok. 200 j.m./ml, natomiast w obecności raka kosmówki wzrasta nawet do >100.000 j.m./ml (5, 11). Stwierdzenie wyraźnie zwiększonego stężenia HCG ma bardzo duże znaczenie diagnostyczne, rokownicze i terapeutyczne. Wczesnie rozpoznany rak kosmówki jest prawie całkowicie uleczalny, a podstawą leczenia jest chemioterapia jedynolekowa z zastosowaniem metotraksatu lub aktynowycyny (11).

Glikoproteinowy antygen Ca 19-9

Jest wytwarzany przez proliferujące komórki nabłonkowe raka żołądka, trzustki i jelita grubego. Występuje u ok. 80% chorych na raka trzustki i u ok. 60% chorych na raka żołądka i jelita grubego (5). Niestety nie jest on antygenem swoistym, a wyraźnie podwyższone stężenia stwierdza się dopiero w rakach o znacznym stopniu zaawansowania klinicznego. Z badań przeprowadzonych w Polsce (6, 7, 12) wynika, że u chorych z rakiem jelita grubego przedoperacyjna czułość testu z zastosowaniem Ca 19-9 była znacznie niższa niż czułość testu CEA. Jednak wg innych (13, 14) łączne oznaczenie obu markerów CEA i Ca 19-9 jest korzystne, szczególnie dla wczesnego rozpoznania nawrotu nowotworu po operacji raka jelita grubego.

Tabela I. Stężenie albumin w surowicy a stan odżywienia (wg 18).

ALBUMINY (OKRES PÓŁTRWANIA 21 DNI)	NORMA 3,5-5,0 g/dl
Niedożywienie:	
lekkie	3,0-3,4
średnie	2,4-2,9
ciężkie	< 2,4

Badania laboratoryjne w rozpoznawaniu i leczeniu niedożywienia towarzyszącego nowotworom układu pokarmowego

U chorych na nowotwory utrata apetytu i zwiększone zapotrzebowanie na energię są głównymi przyczynami niedożywienia, które charakteryzuje 45-80% chorych w momencie przyjęcia do szpitala i ma niebagatelny wpływ na wyniki badań laboratoryjnych; te objawy są więc niezmiernie przydatne w rozpoznawaniu niedożywienia białkowo-kalorycznego. Badania biochemiczne są powszechnie stosowane w kwalifikowaniu chorych do leczenia żywieniowego, monitorowaniu skuteczności żywienia i wykrywaniu ewentualnych zaburzeń metabolicznych spowodowanych chorobą i (lub) jej leczeniem. Ze względu na swoją obiektywność i powtarzalność zapewniają one bezpieczeństwo i umożliwiają korygowanie leczenia żywieniowego (15, 16).

W ocenie stanu odżywienia i monitorowaniu leczenia żywieniowego największe znaczenie mają następujące badania biochemiczne: stężenie białka całkowitego i stężenie albumin w surowicy, morfologia, skrócony koagulogram, CRP, glikemia, stężenie Na, K, Mg, Cl, P w surowicy; mocznik i kreatynina w celu oceny czynności nerek, gazometria w celu oceny wydolności oddechowej i gospodarki kwasowo-zasadowej, triglicerydy i cholesterol w celu oceny gospodarki tłuszczowej, bilirubina, AspAT, AIAT, GGTP i fosfataza alkaliczna w celu oceny czynności wątroby (16).

W rozpoznaniu niedożywienia oprócz wskaźników antropometrycznych największe znaczenie mają: spadek liczby erytrocytów, limfocytów i stężenie oraz spadek stężenia hemoglobiny i prealbuminy.

Niedokrwistość niedobarwliwa jest najwcześniejszym, ale też najczęściej przeoczanym objawem niedożywienia, po wykluczeniu krwawienia przewlekłego lub utajonego. Najwięcej kontrowersji budzi interpretacja stężenia albumin w odniesieniu do stanu odżywienia. Powszechnie przyjmuje się, że stężenie albumin poniżej 3,5 g/dl świadczy o niedożywieniu. Jednak w ostatnich latach zwraca się uwagę, że hipoalbuminemia nie można rozpatrywać wyłącznie pod kątem jej związku z niedożywieniem. Na stężenie albumin w surowicy ma bowiem wpływ nie tylko zmniejszone dostarczanie aminokwasów do wątroby czy upośledzona synteza, ale również zaburzenia dystrybucji, spowodowane nadmierną podażą krystaloidów i przewodnictwem (17, 18, 19, 20).

Jednak niezależnie od przyczyn hipoalbuminemia jest zawsze złym czynnikiem rokowniczym. Dlatego niskie stężenie albumin powinno być zawsze wyrównane przez odpowiednie żywienie w czasie każdej choroby, w której podaż składników odżywczych zastępuje się płynoterapią.

Interpretację stężenia albumin w odniesieniu do stanu odżywienia podano w tabeli I.

Prealbumina – białko wiążące tyroksynę, jest syntetyzowana w wątrobie. Ze względu na krótki okres

Tabela II. Stężenie prealbuminy a stan odżywienia (wg 18).

PREALBUMINA (OKRES PÓŁTRWANIA 2 DNI)	NORMA 18-45 mg/dl
Niedożywienie:	
lekkie	10-17
średnie	5-9
ciężkie	< 5

półtrwania wynoszący zaledwie 2 dni jest znacznie lepszym wskaźnikiem niedoboru białek trzewnych niż albumina (19). Interpretację stężeń prealbuminy w odniesieniu do stanu odżywienia podano w tabeli II.

Należy jednak pamiętać, że niskie stężenie białka może być następstwem nie tylko niedostatecznej jego podaży, lecz również niewydolności wątroby, chorób nerek, niedokrwistości, nowotworów i przewodnienia (19, 20).

Niedożywieniu związanemu z chorobą zawsze towarzyszy osłabienie odporności, będące przyczyną zwiększonej częstości zakażeń. W codziennej praktyce klinicznej w ocenie stanu odporności posługujemy się całkowitą liczbą limfocytów (CLL), której interpretację w odniesieniu do stanu odżywienia i odporności podano w tabeli III.

Im cięższe niedożywienie, tym większe osłabienie odporności i tym większa częstość powikłań infekcyjnych u chorych niezależnie od sposobu leczenia (zachowawcze czy operacyjne).

Monitorowanie leczenia żywieniowego

Niedożywienie towarzyszące nowotworom stanowi zły czynnik rokowniczy: pogarsza wyniki leczenia, zwiększa częstość powikłań, wydłuża pobyt chorego w szpitalu i zwiększa koszty leczenia. Dlatego rozpoznane niedożywienie powinno być leczone tak jak każda inna choroba lub powikłanie. Leczenie żywieniowe

obejmujące żywienie dojelitowe i/lub pozajelitowe jest agresywną formą terapii, która wymaga planowego monitorowania pod kątem skuteczności i tolerancji wybranego sposobu żywienia. W monitorowaniu bardzo ważną rolę odgrywają badania laboratoryjne, do których należą (16):

- przed rozpoczęciem żywienia: gazometria, Na, K, Ca, Mg, Cl, P, glukoza, białko całkowite, albuminy, mocznik, kreatynina, triglicerydy, cholesterol, bilirubina, CRP, AspAT, AlAT, AP, GGTP, morfologia krwi, koagulogram,
- w pierwszych dniach żywienia: gazometria, glukoza (2 x dziennie), Na, K, Mg, P, mocznik i kreatynina, triglicerydy,
- w okresie stabilizacji: 1-2 razy w tygodniu badania podane wyżej (16), chyba że sytuacja kliniczna wymaga rozszerzenia zestawu badań laboratoryjnych.

Nowotwory – zapalenie

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na towarzyszące nowotworom zapalenie, którego nasilenie jest tym większe, im bardziej zaawansowany jest nowotwór. Potwierdziły to badania cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy, których stężenie w surowicy rośnie wraz z rozwojem nowotworu (21).

Spośród licznych cytokin prozapalnych, produkowanych przez makrofagi, granulocyty i limfocyty T, największe zastosowanie praktyczne znalazły interleukina

Tabela III. Stan odżywienia i odporności a CLL (wg 18).

CLL w 1 mm ³ KRWI OBWODOWEJ	NORMA >1500
Niedożywienie:	
lekkie	1200-1499
średnie	800-1199
ciężkie	< 800

1 i 6 (IL-1 i IL-6), które stanowią dobry wskaźnik nasilenia procesu zapalnego i których stężenie znamienne wzrasta u chorych na nowotwory układu pokarmowego oraz u chorych po urazie (np. po operacji) i zakażeniu (21, 22, 23).

Stężenia cytokin w surowicy ulegają obniżeniu wraz z poprawą stanu ogólnego chorych w następstwie skutecznego leczenia nowotworu (operacja, chemioterapia) i towarzyszącego niedożywienia (leczenie żywieniowe) oraz ustępowania procesu zapalnego (22, 23). Cytokiny, produkowane przez komórki gospodarza w odpowiedzi na rosnący guz nowotworowy, są odpowiedzialne za niektóre zaburzenia metaboliczne, takie jak utrata apetytu i wzrost podstawowej przemiany materii, prowadzące do niedożywienia, zwiększenie glukoneogenezy wątrobowej, obwodową oporność na insulinę oraz zaburzenia metabolizmu tłuszczów, białek i węglowodanów (20).

Również zachowanie się białek ostrej fazy, a zwłaszcza białka C-reaktywnego (CRP), którego stężenie w surowicy gwałtownie wzrasta u chorych na nowo-

twory, potwierdza współistnienie zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) z chorobą nowotworową (21).

Podsumowanie

W podsumowaniu można powiedzieć, że badania laboratoryjne odgrywają ważną rolę w:

- rozpoznawaniu nowotworów, a szczególnie ich nawrotów,
- ocenie skuteczności leczenia,
- ocenie zaburzeń metabolicznych spowodowanych chorobą lub leczeniem,
- ocenie wydolności narządów (nerki, wątroba, układ krążeniowo-oddechowy),
- rozpoznawaniu powikłań.

Trzeba podkreślić, że wyniki badań laboratoryjnych, szczególnie w odniesieniu do chorych z nowotworami, należy interpretować w powiązaniu ze stanem klinicznym, odzwierciedlającym zarówno zmiany spowodowane chorobą podstawową, jak i procesem terapeutycznym.

Piśmiennictwo:

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp.: Statystyka nowotworów, 2006. *Cancer J. Clin.* 2006, 56, 106-130. Wersja polska: *Onkologia po dyplomie 2006*, 3, 6-35.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2006.
3. Smith R. A., Cokkinides W., Eyrett H. J.: American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer 2005. *Cancer J. Clin.* 2005, 55, 31-34. Wersja polska: *Onkologia po dyplomie 2005*, 2, 6-20.
4. Krzakowski M., Olszewski W., Zatoński W.: Podstawy onkologii. W: Szmidt J. (red.): *Podstawy chirurgii*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, str. 354.
5. Tomaszewski J. J.: Diagnostyka laboratoryjna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001, wyd. III, str. 356-364.
6. Krasnodębski I. W.: Biochemiczne markery nowotworowe CEA, Ca 19-9, kwas siarkowy i ferrytyna w raku jelita grubego. *Pol. Przeg. Chir.* 1996, 68, 1210-1233.
7. Krasnodębski I. W.: Ocena zmian stężenia antygenu karcino-embryonalnego (CEA) w monitorowaniu pooperacyjnym chorych po potencjalnie radykalnych operacjach raka jelita grubego. *Pol. Przeg. Chir.* 1996, 68, 1234-1244.
8. Gold P., Freedman S. O.: Specific carcinoembryonic antigen of human digestive system. *Exp. Med.* 1965, 122, 467.
9. Martin E. W. Jr., Minton J. P., Carey L. C.: CEA – direct second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 1985, 202, 310.
10. Nowacki M. P.: Przydatność kliniczna badań antygenu karcino-embryonalnego w surowicy krwi dla określenia stopnia zaawansowania, rokowania i monitorowania, leczenia chirurgicznego nowotworów jelita grubego. *Nowotwory 1983*; 33, 13.
11. Spaczyński M.: Podstawowe zagadnienia z ginekologii. W: Szmidt J. (red.): *Podstawy chirurgii*. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003, 548-584.
12. Szymendera J. J., Nowacki M. P., Kozłowska-Grudzińska I. i wsp.: Value of serum levels of carcinoembryonic antigen CEA and gastrointestinal cancer antigen GICA or Ca 19-9 for preoperative staging and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1985, 28, 895.
13. Kawecki M., Kuśmierski S., Kokocińska D. i wsp.: Przydatność jednoczesnego monitorowania poziomów CEA i Ca 19-9 w surowicy u chorych operowanych z powodu raka odbytnicy. *Pamiętnik LV Zjazdu Naukowego, Wrocław 1992*; tom I, 223.
14. Smith R. A., Cokkinides V., Eyre H. J.: Wytyczne American Cancer Society dotyczące wczesnego rozpoznawania nowotworów złośliwych, 2005. *Onkologia po Dyplomie 2005*, 2, 6-19.
15. Szczygieł B.: Hospital malnutrition in patients hospitalized in Europe and in Poland. *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2006, 15/16, 43-46.
16. Pertkiewicz M., Korta T., Książek J. i wsp.: Standardy żywienia pozajelitowego i żywienia dojelitowego. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2005.
17. Ballmer P. E.: Causes and mechanisms of hypoalbuminemia, *Clin. Nutr.* 2001, 20, 271-273.
18. DeChicco R. S., Matarase L. E., Seidner D., Steiger E.: Biochemical assessment and monitoring of nutritional status. W: Lafiti R., Dudrick S. J. (eds.): *The Biology and Practice of Current Nutritional Support*. Landes Bioscience, Georgetown, Texas USA 2003, 126-144.
19. Szczygieł B., Pertkiewicz M., Majewska K.: Ocena stanu odżywienia. W: Szczygieł B., Socha J. (red.): *Żywnienie pozajelitowe i dojelitowe w chirurgii*. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1994, 28-54.
20. Szczygieł B.: Niedożywienie: występowanie, przyczyny, następstwa, rozpoznanie i leczenie. *In Vitro Explor* 2007; 2 (7), 3-11.
21. Bozzetti F.: Nutritional support in patients with cancer. W: *Artificial Nutritional Support in Clinical Practice*. Payne-James, Grimble G., Silk D (eds). Greenwich Medical Media Limited, London 2001, 639-680.
22. Słotwiński R., Szczygieł B., Szawłowski A i wsp.: Dynamika zmian stężenia interleukiny 6 oraz inhibitorów cytokin (IL-1ra i STNFRI) u chorych operowanych z powodu raka przełyku leczonych żywieniem przed- i pooperacyjnym. *Onkologia Polska* 2004, 7, 169-176.
23. Szczęsny T. J., Słowiński R., Stankiewicz R., Szczygieł B. i wsp.: Interleukin 6 and interleukin 1 receptor antagonist as early markers of complications after lung cancer surgery. *European J. Cardiothoracic Surgery* 2007, 31, 719-724.

prof. dr n. med. Bruno Szczygieł
Zakład Żywienia Człowieka
Warszawski Uniwersytet Medyczny

SWOISTY ANTYGEN STERCZOWY (PSA) – „ZŁOTY” MARKER DLA RAKA STERCZA?

PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA) – „GOLD” MARKER FOR PROSTATE CANCER?

Jan Kanty Kulpa

Streszczenie

Rak stercza jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn, stąd duży nacisk na jego szybkie rozpoznanie i monitorowanie leczenia. Pomimo relatywnie małej czułości i swoistości diagnostycznej PSA jest w chwili obecnej uważany za najlepszy marker raka gruczołu krokowego, znajdujący zastosowanie w diagnostyce nowotworu oraz w monitorowaniu terapii. Szczególnego znaczenia nabiera oznaczanie obok całkowitego PSA jego frakcji wolnej. Jej odsetek wyższy niż 25% wskazuje na rozwój gruczolaka, natomiast niższy od 10% jest wysoce istotnym wskaźnikiem, potwierdzającym zagrożenie rozwojem raka stercza.

Słowa kluczowe

Rak prostaty, PSA.

Summary

Prostate cancer is one of the most common neoplasms in males, therefore early diagnosis and treatment monitoring is of great importance. PSA, despite its relatively low sensitivity and specificity, is at the moment considered the most reliable marker of prostate cancer as regards its use in diagnosis and therapy monitoring. Besides the assessment of total PSA, the measurement of free PSA is of particular significance. The free fraction above 25% of total PSA suggests a benign tumor, and below 10% indicates a strong possibility of malignancy progression.

Keywords

Prostate cancer, PSA.

W Polsce, podobnie jak w szeregu krajów na świecie, rak stercza jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u mężczyzn. O ile spotykany jest sporadycznie u mężczyzn przed 50. rokiem życia, to w późniejszym wieku częstość zachorowań na raka stercza wykazuje wyraźną tendencję wzrostową. Historia naturalna raka stercza wykazuje szereg odrębności w porównaniu do innych nowotworów; zazwyczaj choroba przez długi czas może rozwijać się powoli, prawie bezobjawowo. Znajduje to potwierdzenie m.in. w obserwacji, że u większości mężczyzn po 80. roku życia zmarłych z innych powodów aniżeli rak stercza stwierdza się w badaniach sekcyjnych obecność ognisk nowotworowych w gruczole krokowym. Wczesne objawy raka stercza

ze strony narządu moczowego są zbliżone do objawów gruczolaka stercza, który z różnym nasileniem rozwija się u znacznego odsetka mężczyzn po 60. roku życia. Z tego względu różnicowanie pomiędzy gruczolakiem a rakiem stercza nabiera szczególnego znaczenia.(1, 2, 3).

Podstawową metodą jest badanie przezodbytnicze (badanie *per rectum*), którego dokładność diagnostyczna jest oceniana tylko na ok. 40%. Dla ustalenia rozpoznania raka stercza decydujące znaczenie ma wynik badania mikroskopowego materiału komórkowego, uzyskanego drogą biopsji wykonywanej pod kontrolą ultrasonografii przezodbytniczej. Jest to jednak zabieg inwazyjny i minimalizacja liczby biopsji z wynikiem niepotwierdzającym obecności

komórek nowotworowych uznawana jest za wykładnik efektywności procedur diagnostycznych.

W aspekcie optymalizacji diagnostyki różnicowej raka i gruczolaka stercza znaczne zainteresowanie przyciągała od wielu lat odrębność własności biologicznych komórek gruczołu krokowego i możliwość wykorzystania badań niektórych substancji wytwarzanych i uwalnianych przez nie do krążenia. Początkowo wysiłki badawcze koncentrowały się na ocenie użyteczności w diagnostyce biochemicznej raka stercza wyników oznaczeń kwaśnej fosfatazy, a zwłaszcza jej izoenzymu sterczowego. Jednak nie uzyskano w pełni satysfakcjonujących rezultatów. Przełom przyniosło wyizolowanie z tkanki gruczołu swoistego antygenu sterczowego (*prostate specific antigen* – PSA). Po zbadaniu jego własności biochemicznych stwierdzono, że jest identyczny z glikoproteiną wyizolowaną wcześniej z płynu nasiennego, a zdolność jego wytwarzania i uwalniania do krążenia wykazują komórki nabłonkowe gruczołu niezależnie od ich stanu klinicznego (4).

Z punktu widzenia własności biochemicznych PSA jest proteazą serynową należącą do rodziny ludzkich kallikrein gruczołowych, a jej powinowactwo substratowe jest zbliżone do chymotrypsyny i w mniejszym stopniu do trypsyny, która w warunkach fizjologicznych spełnia istotną rolę w procesach upłynniania nasienia. Stężenia PSA w osoczu zdrowych mężczyzn jest śladowe, tradycyjnie przyjmuje się, że niższe od 4,0 ng/ml. Należy jednak zwrócić uwagę, że ta wartość odcinająca ma w pewnej mierze charakter umowny; coraz częściej proponuje się, aby przy interpretacji wyników oznaczeń PSA korzystać z wartości odcinającej równej 3,0 ng/ml. Stężenie antygenu pozostaje w zależności od objętości gruczołu, która zwiększa się o ok. 1,6% na rok i stąd obserwuje się tendencję do wzrostu poziomu PSA wraz z wiekiem.

W osoczu antygen występuje w kilku formach molekularnych, głównie w postaci związanej z inhibitorami proteaz serynowych (serpinami). Dominującą formą, której stężenie może być oznaczone przy użyciu standardowych metod immunochemicznych, jest antygen związany z alfa-1 antychymotrypsyną (PSA-ACT), stanowiący 55-95% całkowitego PSA w osoczu. Cząsteczka serpiny tworząc kompleks z PSA pozostawia niektóre determinanty antygenowe na jego powierzchni, dostępne dla przeciwciał stosowanych w zestawach odczynnikowych. W ilościach śladowych i tylko przy wysokich stężeniach PSA w osoczu występuje również antygen związany z alfa-1 antytrypsyną (PSA-API). Pozostałą część immunoreaktywnego PSA osocza (ok. 5-45%) stanowi wolny antygen (fPSA), przypuszczalnie pozbawiony aktywności enzymatycznej wskutek uszkodzenia łańcucha polipeptydowego. Całkowity immunoreaktywny PSA osocza (tPSA) jest zatem sumą wolnego PSA i PSA skompleksowanego z alfa-1 antychymotrypsyną, a niekiedy również z alfa-1 antytrypsyną (5, 6, 7):

$$\mathbf{tPSA = fPSA + PSA-ACT + PSA-API}$$

Już pierwsze doniesienia odnośnie wykorzystania oznaczeń stężenia PSA w osoczu w diagnostyce raka stercza wykazały, że podwyższone stężenia antygenu spotyka się u znacznego odsetka chorych, nawet we wczesnych stadiach zaawansowania choroby. Jakkolwiek przeważa opinia, że zawartość antygenu w komórkach raka stercza jest ok. 5-krotnie niższa aniżeli w prawidłowych komórkach nabłonkowych gruczołu, to ocenia się, że uwalnianie antygenu do krążenia z komórek raka stercza jest procesem

ok. 30-krotnie bardziej nasilonym niż z komórek prawidłowych, co jest związane ze zmianami w architekturze wewnątrzgruczołowej i z zablokowaniem światła kanalików gruczołu, do czego dochodzi może w trakcie rozwoju nowotworu.

Swoistość narządowa PSA jest przyczyną, że podwyższone (jakkolwiek zazwyczaj miernie, nieprzekraczające 10,0 ng/ml) stężenia markera są spotykane również u chorych z innymi aniżeli rak stercza chorobami gruczołu, w tym u znacznego odsetka mężczyzn z gruczolakiem stercza lub stanami zapalnymi gruczołu. Z tego względu stężenia PSA w granicach 4,0-10,0 ng/ml często określano terminem „szarej strefy”, w której różnicowanie pomiędzy rakiem i gruczolakiem stercza na podstawie wyników oznaczeń antygeny nie jest zasadniczo możliwe (1). Według danych pochodzących z różnych ośrodków czułość diagnostyczna wyników oznaczeń PSA u chorych na raka stercza kształtuje się w granicach 60-95%, jednak swoistość diagnostyczna, a także dodatnia wartość predykcyjna podwyższonego stężenia antygeny są niskie. Stąd badania PSA jako samodzielny test mają ograniczoną przydatność w diagnostyce różnicowej pomiędzy rakiem i gruczolakiem stercza.

Do kwestionowania użyteczności wyników oznaczeń PSA zarówno w diagnostyce różnicowej raka i gruczolaka stercza, jak i dla wykrywania nowotworu we wczesnych stadiach zaawansowania przyczyniły się ponadto znaczne różnice w wynikach uzyskiwanych przy wykorzystaniu zestawów odczynnikowych pochodzących od różnych wytwórców. Wynikały one m.in. z braku I-rzędowego wzorca PSA, różnic w zdolności reagowania stosowanych w tych zestawach przeciwciał z antygenem związanym z alfa-1 antychymotrypsyną i z antygenem wolnym, jak i różnic w czasach inkubacji próbki z odczynnikami. Jednak nawet eliminacja tych utrudniających

oznaczenia czynników nie przyniosła decydującej poprawy użyteczności diagnostycznej wyników oznaczeń stężenia PSA (5, 8).

Późniejsze badania wykazały, że ok. 20% raków stercza, głównie z postacią nowotworu nie przekraczającą torebki gruczołu, rozpoznawanych jest u mężczyzn ze stężeniem PSA w granicach 2,0-4,0 ng/ml. Następnie ok. 30% raków rozpoznaje się u mężczyzn ze stężeniem markera w granicach 4,0-10,0 ng/ml, a ok. 65% z nich stanowią nowotwory ograniczone do gruczołu. I tylko ok. 50% raków stercza stwierdza się u mężczyzn z PSA powyżej 10,0 ng/ml, ale w większości przypadków są to nowotwory w zaawansowanych stadiach, naciekające sąsiednie tkanki w obrębie miednicy, z ewentualnie obecnymi przerzutami. Te obserwacje przyczyniły się do zmiany zakresu „szarej strefy” PSA, obecnie coraz częściej uznaje się, że są to stężenia markera w zakresie 2,0-20 ng/ml.

Ograniczenia swoistości diagnostycznej wyników oznaczeń PSA stymulowały podejmowanie różnych prób zwiększenia efektywności wyników oznaczeń antygeny w diagnostyce różnicowej raka i gruczolaka stercza. Można tu wymienić wprowadzenie pojęcia gęstości PSA (*prostate-specific antigen density* – PSAD), wyliczanej jako stosunek stężenia antygeny do objętości gruczołu krokowego wyznaczonej w badaniu ultrasonograficznym (TRUS). Podczas gdy u chorych na gruczolaka stercza wartości PSAD nie przekraczają zasadniczo 0,150, to u znacznego odsetka chorych na raka stercza są one wyższe od tej wartości. Chociaż wprowadzenie PSAD przyczyniło się do zmniejszenia liczby biopsji z ujemnym wynikiem, zwłaszcza u mężczyzn ze stężeniem PSA w granicach 2,0-20,0 ng/ml, to nie spowodowało istotnego wzrostu swoistości diagnostycznej.

Inną próbą optymalizacji diagnostyki raka stercza była propozycja oceny szybkości przyrostu stężenia

PSA w czasie (*prostate-specific antigen velocity* – PSAV). Roczny przyrost stężenia przekraczający 20% stężenia wyjściowego (wyższy niż 0,75 ng/ml/rok) został uznany za istotny predyktor obecności ognisk nowotworowych w sterczu, uzasadniający podjęcie dalszej diagnostyki w kierunku raka stercza. Jeżeli jednak uwzględnimy sezonową zmienność biologiczną PSA dochodzącą do 24%, to użyteczność PSAV ma ograniczoną wartość. Jeszcze inną próbą poprawy efektywności biochemicznej diagnostyki raka stercza była propozycja wprowadzenia wartości odcinających dla dekad wieku badanych. Zakładano, że na tej drodze można uzyskać wzrost czułości diagnostycznej wyników oznaczeń PSA w odniesieniu do grupy młodszych mężczyzn, u których wdrożenie radykalnego leczenia może przyczynić się do istotnego wydłużenia życia w porównaniu z tymi, u których takiego leczenia nie podjęto.

Rzeczywisty postęp w tej dziedzinie przyniosło dopiero wprowadzenie metod oznaczeń wolnego PSA (fPSA) i wykazanie, że wielkość odsetkowej zawartości tej frakcji (f/tPSA) pozostaje w relacji do stanu klinicznego badanych: jest istotnie niższa u chorych na raka w porównaniu do gruczolaka stercza. Wykazano, że oznaczenia f/tPSA pozwalają na wykrycie nowotworu nawet u mężczyzn ze stężeniem tPSA w granicach 2,0-4,0 ng/ml i ujemnym wynikiem badania *per rectum*, a zatem w grupie nie objętej wcześniej opracowanymi schematami postępowania diagnostycznego. Ogólna koncepcja użyteczności f/tPSA zakłada, że odsetkowa zawartość wolnej frakcji wyższa niż 25% wskazuje na rozwój gruczolaka, natomiast niższa niż 10% jest wysoce istotnym wskaźnikiem potwierdzającym zagrożenie rozwojem raka stercza (6, 7).

W odniesieniu do możliwości wykorzystania PSA dla wykrywania raka stercza we wczesnych stadiach zaawansowania do niewątpliwych zalet badań tego

markera należy zaliczyć jego wyższą czułość diagnostyczną od badania *per rectum*, relatywnie niski koszt i łatwość wykonania oraz możliwość wykrywania nowotworu ograniczonego do gruczołu nawet na kilka lat przed manifestacją objawów klinicznych nowotworu. Jednak należy również zwrócić uwagę na brak jak dotychczas przekonujących danych, że skrining PSA przyczynił się do zmniejszenia umieralności z powodu raka stercza. Podwyższone stężenia PSA nie są swoiste dla tego nowotworu, a równocześnie stężenie markera nie jest podwyższone u wszystkich chorych na raka stercza we wczesnych stadiach zaawansowania. A ponadto niektóre manipulacje na gruczole (badanie *per rectum*, USG, biopsja, wysiłek fizyczny) mogą być przyczyną wzrostu stężenia PSA (5).

Możliwości wykorzystania wyników oznaczeń PSA nie ograniczają się bynajmniej do badań przesiewowych grup wysokiego ryzyka zagrożenia rakiem stercza tj. mężczyzn po 50. roku życia (4). Istotną wartość mają oznaczenia PSA zarówno w kwalifikacji chorych do prostatektomii radykalnej, jak i w systematycznej kontroli chorych po operacji. Resekcja gruczołu powinna prowadzić do spadku stężenia PSA do wartości śladowych, poniżej 0,01 ng/ml – w czasie wynikającym z połowicznego okresu jego zaniku. Utrzymujące się w kolejnych badaniach kontrolnych tak niskie stężenie markera jest wykładnikiem radykalności leczenia chirurgicznego, usunięcia wszystkich komórek nowotworowych z organizmu. Wzrost stężenia markera powyżej 0,2 ng/ml nawet przy braku klinicznych objawów nawrotu choroby często określany jest jako „niepowodzenie biochemiczne” i stanowi sygnał dla podjęcia szeroko zakrojonych badań diagnostycznych w celu wykrycia aktywnego procesu nowotworowego i obecności odległych przerzutów. Stężenie PSA u chorych na raka stercza po radioterapii radykalnej

zazwyczaj nie spada tak nisko, kształtuje się poniżej 4,0 ng/ml i istotna wartość prognostyczna. przypisywana jest czasowi, w jakim osiąga ono najniższą wartość po zakończeniu terapii.

Badania PSA mają ponadto istotną wartość w diagnostyce przerzutów do kośćca u chorych na raka stercza. Analizując u chorych na raka stercza, nie leczonych uprzednio hormonalnie, zależność pomiędzy stężeniem markera i prawdopodobieństwem wyniku badania scyntygraficznego kośćca wskazującego na obecność przerzutów, wykazano, że stężenie PSA niższe niż 10,0 ng/ml ma ujemną wartość

predykcyjną, równą 98%, dla wykluczenia obecności przerzutów.

Podsumowując powyższe uwagi odnośnie użyteczności badań PSA w diagnostyce raka stercza, można – przy pełnej świadomości wszystkich ograniczeń – przychylić się do opinii, że jest to w chwili obecnej „złoty” marker dla tego nowotworu. Nie wyklucza to bynajmniej oczekiwań na optymalizację diagnostyki raka stercza dzięki wdrożeniu do praktyki laboratoryjnej oznaczeń innych, nowych markerów, będących obecnie przedmiotem wielu prac badawczych (1).

Piśmiennictwo:

1. Pavlou M., Diamandis E. P.: The search for new prostate cancer biomarkers continues. *Clin. Chem.* 2009, 55, 1277-79.
2. Stenman U. H.: Prostate-specific antigen, clinical use and staging. An overview. *Br. J. Urol.* 1997, 79, 53-60.
3. Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic. NACB 2002, AACC Press Washington.
4. Barry M. J.: Screening for prostate cancer: the controversy that refuses to die. *N. Engl. Med.* 2009, 360, 1351-54.
5. Use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. NACB 2009, AACC Press,
6. Catalona W. J., Partin A. W., Slawin K. M. et al.: Use the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998, 279, 1542-1547.
7. Miller M. C., O'Dowd G. J., Parin A. W. et al.: Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer: Impact of changing disease demographics. *Urology* 2001, 57, 1105-1111.
8. Stamey T. A., Chen Z., Prestigiacomo A. F.: Reference material for PSA: The IFCC standardization study. *International Federation of Clinical Chemistry. Clin. Biochem.* 1998, 31, 475-481.

prof. dr hab. n. med. Jan Kanty Kulpa

*Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie*

TROPONINA W DIAGNOSTYCE ZAWAŁU SERCA – MARKER IDEALNY?

TROPONIN IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION – AN IDEAL MARKER?

Aleksander Celiński

Streszczenie

Szybki postęp w technologii testów do oznaczania sercowych troponin powoduje znaczne zwiększenie ich wartości w rozpoznawaniu zawału serca i w dalszych rokowaniach. Brakuje jednak powszechnej standaryzacji metod oznaczania troponiny, co powoduje, że w praktyce laboratoryjnej i lekarskiej przyjmuje się na ogół różne zalecenia producentów dotyczące wartości odcinającej, oparte na niestandardizowanych badaniach populacji. Osiągnięto jednak pewien konsensus odnośnie diagnostycznego wykorzystania oznaczeń troponin.

Słowa kluczowe

Troponina, zawał serca, wartość odcinająca.

Summary

The fast advancement in troponin measuring technologies has considerably increased the diagnostic and predictive value of the tests. However, troponin assessment methods are yet to be standardized. Cut-off values recommended by different producers are based on test results obtained from nonstandardized groups and therefore inconsistent. Recently some consensus on the diagnostic value and use of troponin has been achieved.

Keywords

Troponin, myocardial infarction, cut-off value.

Od czasu pierwszego diagnostycznego zastosowania pomiaru troponiny przez Hugo Katusa z Uniwersytetu w Heidelbergu minęło zaledwie kilkanaście lat i z każdym kolejnym rokiem wartość tego badania wzrasta (1). W ciągu kilku ostatnich lat oznaczanie sercowych troponin zyskało status diagnostycznego testu z wyboru w biochemicznej diagnostyce zawału serca.

Potwierdzenia wagi tych spostrzeżeń dostarcza statystyka wydatków na badania immunochemiczne przez sektor służby zdrowia w Europie i Polsce. W kraju do roku 2005 markery sercowe zajmowały 3. miejsce za markerami chorób tarczycy i onkologicznymi. Od roku 2006 markery sercowe stanowią drugą pozycję w statystykach wydatków, za markerami tarczycy.

Zwyczajowa, podręcznikowa definicja rozpoznania zawału serca obejmuje objawy kliniczne, badanie EKG i badania biochemiczne. Rozpoznawanie zawału serca ujednoliciło stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i American College of Cardiology z 2000 r. (2). W świetle tego dokumentu jako kryterium rozpoznania zawału serca wymagane jest spełnienia jednego z poniższych kryteriów.

Zawał ostry, rozwijający się lub świeży

1. Typowy wolny wzrost i stopniowy spadek stężenia troponiny lub szybszy wzrost i spadek stężenia CK-MB powiązany z jednym z poniższych cech zawału:
 - a. objawy niedokrwienia,
 - b. powstanie patologicznego załamka Q w zapisie EKG,

- c. zmiany EKG typowe dla niedotlenienia – uniesienie lub obniżenie segmentu ST,
 - d. zabiegi na naczyniach wieńcowych np. koronaroplastyka.
2. Typowe dla ostrego zawału serca zmiany histopatologiczne.

Zawał rozwinięty

1. Rozwój nowego załamka Q w seryjnie wykonywanym EKG. Pacjent może, ale nie musi pamiętać poprzedzających objawów. Markery biochemiczne mogą być w zakresie prawidłowym w zależności od czasu, który upłynął od początku rozwoju zawału.
2. Zmiany histopatologiczne zagojonego zawału lub zmiany typowe dla gojenia.

Dzięki nagromadzeniu danych z licznych badań oraz wielkiemu postępowi technologicznemu oznaczenia troponin nabrały kluczowego znaczenia w grupie badań laboratoryjnych.

Jak wskazano powyżej, definicja nagłej martwicy mięśnia sercowego opiera się na typowym wzroście i powolnym spadku troponiny – bądź też na nagłym wzroście i szybkim spadku CK-MB z towarzyszącymi objawami klinicznymi lub typowymi zmianami EKG. Tak więc markery biochemiczne są obecnie podstawą rozpoznania zawału, a oznaczanie troponin traktuje się jako tzw. „gold standard”.

W świetle zaleceń American College of Cardiology, Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction oraz The Joint European Society of Cardiology podwyższoną, a więc diagnostycznie istotną wartością jest poziom troponiny przekraczający 99. percentyl wartości uzyskanej dla grupy referencyjnej. Dodatkowo zdefiniowano warunki oznaczania: współczynnik zmienności testu przy oznaczaniu stężenia odcinającego powinien być niższy niż 10%. Te niezwykle trudne warunki techniczne spowo-

dowały, że nie wszystkie produkowane testy były w stanie spełnić całkowicie kryteria ACC/ESC.

Giannitis i Katus w komentarzu do publikacji Apple’a na temat tych kryteriów rozpoznawczych nie stwierdzili różnic pomiędzy wartościami odcinającymi deklarowanymi przez producentów, ale badane testy – z wyjątkiem Tosoh AIA – nie spełniły kryterium precyzji. Według tych autorów różnice pomiędzy poszczególnymi testami spowodowane są różnymi kalibratorami, a niższe wykrywalne stężenia troponiny nie oznaczają wyższej czułości w rozpoznaniu klinicznym (3).

Wspólny Komitet National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) i IFCC wydał w 2007 r. zalecenia analityczne do oznaczania markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. Zakładają one ustalenie wartości odcinającej powyżej 99 percentyla na podstawie badania populacji zdrowych ludzi bez znanej historii choroby serca. Dla oznaczeń troponin (T i I) oraz dla CK-MB mass limitem decyzyjnym jest również 99. percentyl. Rekomendowane jest oszacowanie tej wartości na populacji co najmniej 120 osób. Dla mioglobiny polecana wartość odcinająca to 97,5 percentyla (4).

Dodatkowo, podkomitet American Association for Clinical Chemistry (AACC) opracował standardowy materiał referencyjny (SRM#2921). Obecnie tylko około 50% dostępnych komercyjnie testów jest standaryzowanych według tego wzorca, ale jest to pierwszy krok do powszechnej harmonizacji oznaczeń cTnI. Jak się wydaje, w chwili obecnej jest to jedyna droga – oprócz używania tych samych przeciwciał – do uzyskania porównywalnych wyników. Ponieważ jest tylko jeden producent cTnT, problemy z wewnętrzną standaryzacją nie są istotne. Kolejnym ważnym zaleceniem tego komitetu jest określenie limitu czasu wykonania badania poniżej

60 min od pobrania krwi. Badania przeprowadzone w 159 amerykańskich szpitalach wykazały, że kryterium to spełnia jedynie 25% szpitali (5).

W celu sprawdzenia precyzji oznaczeń troponin zespół powołany przez IFCC sprawdził 14 różnych komercyjnych zestawów do ich oznaczania. Okazało się, że testy I generacji nie spełniły tego kryterium, tj. precyzji określonej jako $CV \leq 10\%$ (zmienność wewnątrzszeryjna i międzyseryjna badana przez 20 dni). Ulepszone testy II generacji spełniają już te warunki. Obecnie na rynku znajdują się już testy III, a nawet IV generacji (6). Jak wykazało porównanie testów II i III generacji, zastosowanie nowszych umożliwi wykrycie ostrego zawału serca u znacznie większej liczby pacjentów (o 35%). Test III generacji pozwolił również na zidentyfikowanie większej o 10% grupy z niskim ryzykiem zawału (7).

Stwierdzono zatem podwyższoną częstość rozpoznawania zawału serca przy zastosowaniu tych zaleceń (99 percentyla, $CV \leq 10\%$). W zależności od czułości diagnostycznej metody w grupie 80 osób obserwowanych w oddziale kardiologii w Edynburgu (8) stwierdzono zawał serca u 29 lub tylko u 19. Podobne wyniki uzyskano w badaniu kanadyjsko-amerykańskim (9). Tak więc podwyższenie czułości analitycznej pozwoliło na wykrycie większej liczby osób z zawałem serca. W dalszym ciągu prowadzone są badania kliniczne, które być może przyczynią się do ostatecznego ustalenia wartości odcinającej.

Ciekawym zjawiskiem jest to, że pomiar poziomu troponiny staje się ważniejszym badaniem niż klasyczne badanie EKG. Ma on również większą siłę predykcyjną w prognozowaniu dysfunkcji mięśnia sercowego i rokowaniach pacjenta. Wykazano, że większy wzrost troponiny skojarzony jest z większym ryzykiem śmiertelności w zawale (10). Oznaczanie troponin pozwoliło też na obserwację wzrostu jej stężenia po zabiegach mogących prowadzić do uszkodzenia miocytów,

takich jak elektryczna kardiowersja (11) i zabiegi postępujące naczynia wieńcowe (12) oraz w zatruciu tlenkiem węgla, jeśli wzrostowi towarzyszyły zmiany w EKG (13).

Powstaje pytanie, czy tak duże wzrost czułości analitycznej nie spowoduje spadku swoistości testu? Odpowiedź przynoszą badania osób poddanych ekstremalnemu wysiłkowi fizycznemu. U 6 uczestników supermaratonu, którzy przebiegli dystans 216 km w Dolinie Śmierci w czasie krótszym niż 60 godzin, wykazano zwiększenie CK, CK-MB aktywność, CK-MB mass, i mioglobiny, natomiast stężenie troponiny T (Elecsys-Roche Diagnostics) nie uległo zmianie. Wzrost tych parametrów był bardzo znaczny: CK-MB akt. 6-krotny, CK-MB mass 17-krotny, a mioglobiny 20-krotny. Aktywność CK wzrosła w tym czasie 26-krotnie (14). W podobnym badaniu wykazano, że poziom troponiny T nie zmienił się w czasie farmakologicznego lub indukowanego wysiłkiem niedotlenienia mięśnia sercowego (15).

Inne doniesienie dotyczy 15 biegaczy uczestniczących w klasycznym biegu maratońskim na dystansie 42,2 km w Londynie. Próbkę krwi pobrano w dniu poprzedzającym bieg i w godzinę po wysiłku. Okazało się, że stężenie troponiny I (Architect Abbott Diagnostics) wzrosło u 12 biegaczy, a u 7 stwierdzono wzrost przy zastosowaniu dodatkowego parametru 10% CV (16). Podobne wyniki uzyskano u uczestników biegu maratońskiego w Bostonie: 68% biegaczy miało podwyższony poziom troponin, a 11% miało diagnostycznie znaczący wzrost (17). Dwa lata później (w 2009 r.) wykazano wzrost poziomu troponiny u wszystkich uczestników biegu maratońskiego w Bostonie – przy użyciu wysokoczułego testu hsTropT (Roche Diagnostics) (18).

Znaczenie kliniczne tych badań nie jest na razie w pełni jasne. Sugeruje się, że być może wartość

Tabela I. Dane na temat czułości analitycznej i punktu odcięcia dostarcza prezentacja Apple'a z 2008 r.

INSTRUMENT/TEST	99. PERCENTYL	WHO WARTOŚĆ ODCIĘCIA	10% CV
Abbott Arch	0,012	0,3	0,032
Abbott AxSym	0,04	0,4	0,16
Siemens Ultra	0,04	0,9	0,03
Beckman Accu	0,04	0,5	0,06
Siemens RxL	0,07	0,6-1,5	0,14
DPC Immulite	0,2	1,0	0,6
Ortho	0,034	0,12	0,034
Roche Elecsys	< 0,01	0,03	0,03
Tosoh AIA	0,06	0,31-0,64	0,06

Tabela II. Czulość i swoistość.

METODA	CZUŁOŚĆ	SWOISTOŚĆ
Roche TnT n = 1108	82%	60%
Architect n = 443	97,1%	59,2%
Ortho ES n = 506	83%	79%
bioMerieux n = 545	88%	79%
Siemens Ultra n = 371	74%	83%

99. percentyla jest zbyt ostrym kryterium dla wyczynowych sportowców.

Innym rozważanym wyjaśnieniem powysiłkowego podwyższenia poziomu troponin może być bardzo duża czułość analityczna omawianych testów. Choć i tutaj występują sprzeczne doniesienia. Autorzy brytyjscy wykazali, że wysiłek powoduje dwufazowy wzrost stężenia troponiny T mierzonej wysokoczułą metodą (19). Badacze z Heidelbergu w podobnym badaniu, ale przy innym protokole nie stwierdzili takiego podwyższenia troponiny T (15).

Osiągnięte ostatnio pięciokrotne obniżenie limitu wykrywalności rodzi pytania dotyczące rozróżnienia subklinicznej patologii serca i szumów pomiarowych, czyli innymi słowy czy nie zmniejsza się swoistość testu

wraz ze wzrostem jego czułości. Trwają dalsze badania porównawcze tak stosowanych metod pomiarowych, jak i porównywalnych populacji pacjentów (20).

Dane na temat czułości analitycznej i punktu odcięcia dostarcza prezentacja Apple'a z 2008 r. (21). Podaje on wartości 99. percentyla ($\mu\text{g/dL}$) i 10% CV dla większości stosowanych obecnie metod (tab. I). Według tego samego autora czułość i swoistość niektórych metod wygląda następująco – (tab. II).

Problemy ze standaryzacją i niejednokrotnie sprzeczne wyniki nie umniejszyły jednak wartości troponiny jako podstawowego kryterium rozpoznawania zawatu serca. Ostatnio pojawiły się sugestie, aby do kry-

terium diagnostycznego zawału serca wprowadzić dynamiczne badania stężenia troponiny, tj. przynajmniej dwukrotne jej oznaczenia w ciągu 6 godzin. W celu odróżnienia podwyższenia poziomu troponiny z innych przyczyn niż zawał serca postuluje się konieczność stwierdzenia dynamiki narastania lub spadku wartości o 20% w dwu kolejnych pomiarach (22). Definicja zawału serca z 2007 r. zawiera również wytyczne rozpoznawania uszkodzenia mięśnia sercowego po dokonanych zabiegach terapeutycznych i diagnostycznych na naczyniach wieńcowych. W takich przypadkach konieczne jest stwierdzenie 3-krotnego podwyższenia stężenia troponiny powyżej wartości 99. percentyla.

W świetle tak licznych i kompleksowych badań troponin, ich zastosowania, wartości odcinających, czułości itd. rodzi się pytanie o miejsce używanych dotychczas testów. Czy przedstawiają jeszcze jakąś wartość diagnostyczną?

Według Laboratory Medicine Practical Guidelines opracowanych przez National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) badanie aktywności CK, CK-MB, dehydrogenazy β -hydroksymaślanu, i/lub dehydrogenazy mleczanowej nie powinno mieć zastosowania dla diagnozy zawału serca. Natomiast oznaczenie CK-MB mass jest akceptowalną alternatywą, gdy oznaczenie troponin jest nieosiągalne. Wartością odcinającą jest wartość przewyższająca 99 percentyl grupy referencyjnej w dwu kolejnych badaniach (4). Ponadto u pacjentów zgłaszających się do placówki służby zdrowia w czasie krótszym niż 6 godzin od pojawienia się objawów powinno się rozważyć oznaczenie „wczesnego” markera martwicy komó-

rek mięśnia serca w dodatku do troponiny. Bardzo ważnym zaleceniem NACB jest stwierdzenie, że przy zmianach w EKG niebudzących wątpliwości diagnostycznych nie powinno się czekać z rozpoznaniem na wyniki markerów sercowych i od razu wdrożyć stosowną terapię.

Poza rozpoznaniem zawału markery używane też są do oceny stopnia ryzyka. NACB wymienia tylko dwa, tj. wysokoczułe CRP oraz BNP, nie określa jednak wyraźnych korzyści z ich stosowania. Prowadzone są badania śmiertelności w zawale serca w powiązaniu z poziomem CRP. Grupy poddane badaniu dzieli się zazwyczaj pod względem granicznego stężenia CRP 10 lub nawet 15 mg/L. Wartości CRP powyżej tych stężeń (różne stężenia wg różnych autorów) skojarzone są z wyższą śmiertelnością. Dla pierwotnej prewencji zawału stratyfikacja jest inna i wynosi pomiędzy 1-3 mg/L dla średniego i powyżej 3 mg/L dla dużego zagrożenia chorobami sercowo-naczyniowymi (4).

W świetle ostatnich doniesień przesuwających granice detekcji o kolejny rząd wielkości, jak np. opisana metoda oznaczania troponiny z 10% CV na poziomie 0,0018 $\mu\text{g/L}$, oraz doniesień z 2009 r., wydaje się, że wartość diagnostyczna ultraczułych troponin będzie raczej polegać na śledzeniu indywidualnej kinetyki zmian, niż na posługiwaniu się ogólnymi, uśrednionymi populacyjnymi wartościami odcinającymi (23, 24, 25). Wynika to z wewnątrzsobniczej zmienności dobowej wynoszącej 9,7% i zmienności tygodniowej 14,1% (26). Wartości te niewiele się różnią od analitycznego współczynnika zmienności, jednak zmienność międzysobnicza, która wynosi ok. 40%, może mieć znaczny wpływ na wybór wartości odcinającej.

Piśmiennictwo:

- Katus H. A., Rempis A., Neumann F. J. et al.: Diagnostic efficiency of troponin T measurement in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991, 83, 902.
- Myocardial infarction redefined. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 2000, 21, 1502.
- Giannitis E., Katus H. A.: Editorial 99th Percentile and Analytical Imprecision of Troponin and Creatine Kinase-MB Mass Assays: An Objective Platform for Comparison of Assay Performance. *Clin. Chem.* 2003, 8, 1248.
- National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Clin. Chem.* 2007, 53, 552-574.
- National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical Issues for Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2007, 115, e352-e355.
- Panteghini M., Pagani F., Yeo K-T. J. et al.: Evaluation of Imprecision for Cardiac Troponin Assays at Low-Range Concentration. *Clin. Chem.* 2004, 50, 327-332.
- Jernberg T., Venge P., Lindahl B.: Comparison between Second and Third Generation Troponin T Assay in Patients with Symptoms Suggestive of an Acute Coronary Syndrome but without ST Segment Elevation. *Cardiology*, 2003, 100, 29-35.
- Ferguson J. L., Beckett G. J., Stoddart M. et al.: Myocardial infarction redefined: The New ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart*, 2002, 88, 343.
- Kavsak P. A., MacRae A. R., Yerna M-Y. et al: Analytic and Clinical Utility of a Next-Generation, Highly Sensitive Cardiac Troponin I Assay for Early Detection of Myocardial Injury. *Clin. Chem.* 2009, 55 573-577.
- Kavsak P. A., MacRae A. R., Palomaki G. E. et al.: Health Outcomes Categorized by Current and Previous Definitions of Acute Myocardial Infarction in an Unselected Cohort of Troponin Naïve Emergency Department Patients. *Clin. Chem.* 2006, 52, 2028-2035.
- Piechota W., Gielerak G., Ryczek R. i in.: Troponina I oznaczana metodą o wysokiej czułości po zewnętrznej kardiowersji elektrycznej migotania przedsionków – doniesienie wstępne. *Kardiologia Polska* 2007, 65, 664-669.
- Salamonsen R. F., Schneider H-G., Bailey M. et al.: Cardiac Troponin I Concentration, but not Electrocardiographic Results, Predicts an Extended Hospital Stay after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Clin. Chem.* 2005, 51, 40-46.
- Wocka-Marek T., Kłopotowski J., Kicka M. i in.: Wartość oznaczania troponiny w diagnostyce uszkodzenia mięśnia sercowego w przebiegu ostrego zatrucia tlenkiem węgla. *Medycyna Pracy* 2002, 53, 119-123.
- Roth H. J., Leithauser R. M., Doppelmayr H. et al.: Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac Troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon run in Death Valley. *Clin. Res. Cardiol.* 2007, 96, 359-364.
- Kurz K., Giannitis E., Zehelein J., Katus H. A.: Highly Sensitive Cardiac Troponin T Values Remain Constant after Brief Exercise – or Pharmacologic Induced Reversible Myocardial Ischemia. *Clin. Chem.* 2008, 54, 1234-1238.
- Dawson E. A., Whyte G. P., Black M. A. et al.: Changes in cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 2008, 105, 1562-1568.
- Fortescue E. B., Shin A. Y., Greenes D. S. et al.: Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann. Emerg. Med.* 2007, 49, 137-143.
- Mingels A., Jacobs L., Michielsen E. et al.: Reference Population and Marathon Runner Sera Assessed by Highly Sensitive Troponin T and Commercial Cardiac Troponin T and I Assays. *Clin. Chem.* 2009, 55, 101-108.
- Middleton N., George K., Whyte G. et al.: Cardiac Troponin T Release is Stimulated by Endurance Exercise in Healthy Humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008, 52, 1813-1814.
- Jaffe A. S., Babuin L., Apple F. S.: Biomarkers an Acute Cardiac Disease: the Present and the Future. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 48, 1-11.
- Apple F. S.: Exclusive Use of Troponin in Diagnosis of MI and Risk Stratification: Implication of Utilizing the 99th Percentile Reference Value. *Abbott Teleconference* 2008.06.19.
- Casals G., Filella X., Auge J. et al.: Impact of Ultrasensitive Cardiac Troponin I Dynamic Changes in the New Universal Definition of Myocardial Infarction. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008, 130, 964-968.
- Wu A. H., Fukushima N., Puskas R. et al.: Development and preliminary clinical validation of a highly sensitive assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin. Chem.* 2006, 52, 2157-2159.
- Eggers K. M., Jaffe A. S., Lind L. et al.: Value of Cardiac Troponin I Cutoff Concentration below the 99th Percentile for Clinical Decision-Making. *Clin. Chem.* 2009, 55, 85.
- Apple F. S., Pearce L. A., Smith S. W. et al.: Role of Monitoring Changes in Sensitive Troponin I Assay Results for Early Diagnosis of Myocardial Infarction and Prediction of Risk of Adverse Events. *Clin. Chem.* 2009, 55, 930-937.
- Wu A. H. B., Lu Q. A., Todd J. et al.: Short- and Long Term Biological Variation in Cardiac Troponin I Measured with a High Sensitivity Assay: Implications for Clinical Practice. *Clin. Chem.* 2009, 55, 52-58.

dr med. Aleksander Celiński
Horiba Medical Polska

POSZUKIWANIE NOWYCH BIOMARKERÓW RAKA STERCZA

Clin Chem 2009, 55, 1277-79.

W „Nature”, jednym z najwyżej ocenianych czasopism biomedycznych, ukazał się artykuł na temat potencjalnej roli sarkozyny jako markera progresji zmian rozrostowych w raku stercza. Autorzy wykazali znacznie wyższą zawartość sarkozyny w tkance nowotworowej in situ oraz w przerzutach raka prostaty niż w tkance samego gruczołu lub łagodnego przerostu i sugerują, że stężenie sarkozyny w osadzie lub w odwirowanym moczu może dostarczać więcej informacji niż samo oznaczanie PSA w surowicy. Z zamieszczonego w kolejnym numerze „Clinical Chemistry” (2009, 7) komentarza do ww. danych wynika, że mimo iż opisanie wysokiej zawartości sarkozyny w tkance nowotworowej może być wykorzystane w przyszłości jako test diagnostyczny i prognostyczny, w chwili obecnej brak jest dostatecznych danych świadczących o przewadze oznaczeń sarkozyny nad PSA, nawet uwzględniając wszystkie zastrzeżenia odnośnie wartości PSA jako „idealnego” markera.

BIOMARKERY RAKA JAJNIKA

Clinical Laboratory International, czerwiec 2009,
www.cli-online.com

Na świecie raka jajnika rozpoznaje się u ponad 200 000 kobiet rocznie, z tym że rozpoznanie jest na ogół stawiane w zaawansowanym stadium nowotworu, skutkiem czego śmiertelność z powodu raka jajnika jest wysoka. Tylko 30% kobiet, u których stwierdzono przerzuty, i aż 70-90% zdiagnozowanych we wczesnym stadium ma szansę przeżycia 5 lat. Tak więc wczesne rozpoznanie ma zasadnicze znaczenie dla zdrowia i życia. Do najszerzej rozpowszechnionych biomarkerów zalicza się CA125, który może być jednak fałszywie dodatni w innych chorobach ginekologicznych, jak również ma niską czułość w odniesieniu do wczesnych stadiów raka. Ostatnio zwrócono uwagę na dwa nowe markery, mezotelinę i HE4 (human epididymis protein 4). Mezotelina jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 40kDa i jak wykazano, oznaczanie jej równocześnie z CA125 powoduje wzrost czułości z 78,8% (tylko CA125) do 86,5% (CA125 + mezotelina) przy swoistości 98%. Stężenie HE4 jest podwyższone u kobiet z rakiem jajnika również w tych przypadkach (około 32%), w których komórki nowotworowe nie produkują CA125. Oznaczanie HE4 równoległe z CA125 w sposób istotny poprawia czułość diagnostyczną przy ustalonym poziomie swoistości i z tego względu HE4 jest uważany za najlepszy marker „uzupełniający” CA125.

JESZCZE O ALBUMINURII

Terapia, XVII, nr 5, 2009.

Albuminuria jest zjawiskiem fizjologicznym. Jednak wydalane białko, ze względu na jego niewielką ilość, nie jest wykrywane w czasie tzw. badania ogólnego moczu, lecz wymaga czulszych metod immunochemicznych. Ogólnie przyjmuje się, że fizjologiczna albuminuria nie powinna przekraczać 30 mg/dobę czyli 20 µg/min. W celu wyeliminowania konieczności uciążliwej dla pacjenta dobowej zbiórki moczu obok oznaczenia białka w przypadkowej, najlepiej porannej porcji moczu określa się również stężenie kreatyniny, a wynik podaje się w mg (białka) na g (kreatyniny). Współczynnik ten, określany również jako UACR (urinary albumin creatinine ratio), nie powinien być wyższy niż 30. Od dawna wiadomo, że zwiększone wydalanie albumin towarzyszy wczesnym zmianom w nerkach w przebiegu cukrzycy, a także nadciśnienia tętniczego. Ostatnie badania wskazują na potrzebę weryfikacji ww. wartości szczególnie w sensie prognostycznym. Wykazano między innymi, że albuminuria powyżej 3,9 mg/g u mężczyzn i 7,5 mg/g u kobiet wiąże się z 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia problemów sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie albuminurii znacznie redukuje to ryzyko.