

## PODSTAWOWE POJĘCIA

### Zakres wartości referencyjnych

Norma vs zakres wartości referencyjnych

- Wyznaczenie wartości referencyjnych:
  - Wybranie grupy referencyjnej (zdrowej populacji) z zastosowaniem precyzyjnych kryteriów włączenia i wyłączenia
  - Pomiar parametru u poszczególnych osób
  - Obliczenie zakresu wartości referencyjnych (najczęściej: metody nieparametryczne, centralne 95% wartości)

Populacyjny zakres wartości referencyjnych

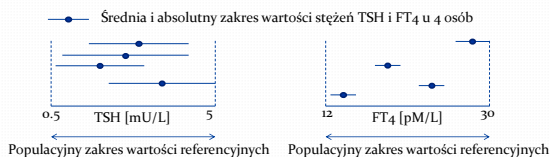
Więcej testów = więcej fałszywie dodatnich wyników



Nie należy zlecać badań laboratoryjnych nieistotnych z punktu widzenia prowadzonej diagnostyki

Liczba niezależnych testów	1	2	3	4	5	10
Prawdopodobieństwo, że co najmniej 1 wynik badania będzie poza zakresem wartości ref.	5%	10%	14%	19%	23%	40%

### Wewnątrzosobnicze wartości referencyjne – zmienność osobnicza

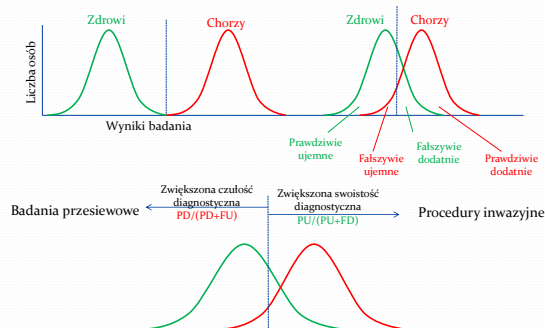


Zastosowanie populacyjnego zakresu wartości referencyjnych ma ograniczone znaczenie przy  $II_{50.6}$  Hgb, WBC, LDH, kreatynina

Populacyjny zakres wartości referencyjnych jest bardzo użyteczny jeśli  $II_{\geq 1.4}$  Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, albumina

Indeks osobniczy (index of individuality) =  $\frac{\text{Zmienność wewnątrzosobnicza}}{\text{Zmienność międzynosobnicza}}$

### Potrzeba wyznaczenia wartości granicznej/wartości odcięcia/graniczności decyzyjnej



- Czułość diagnostyczna** wyraża proporcję osób w grupie chorych, które miały dodatni wynik testu i zostały poprawnie zidentyfikowane jako chorzy.  
Wysocy czuły test, wynik ujemny = bardzo niskie prawdopodobieństwo choroby
- Swoistość diagnostyczna** odpowiada odsetkowi osób zdrowych, które miały ujemny wynik testu.  
Wysoko swoisty test, wynik dodatni = wysokie prawdopodobieństwo choroby

Wiarygodność wyniku testu dla klinicysty zależy nie tylko od czułości i swoistości diagnostycznej, lecz również od częstości występowania choroby w populacji.

Załóżmy, że choroba X występuje w populacji z częstością 1/1 000. Test wykrywający tę chorobę ma czułość 100% — zawsze daje wyniki dodatnie u osób chorych. Specyficzność testu wynosi 90%. Zleciles/aś wykonanie testu u losowo wybranej osoby z populacji i wynik testu jest dodatni. Jakie jest prawdopodobieństwo, że osoba choruje na tę jednostkę chorobową? -> Prawdopodobieństwo, że osoba z pozytywnym wynikiem testu choruje na daną chorobę to tzw. wartość predykcyjna dodatnia (positive predictive value, PPV).

### Błędy w medycynie laboratoryjnej

Faza przedanalityczna (68%) Pobranie, transport i przygotowanie próbki do badania	Faza analityczna Faza wykonania badania	Faza postanalityczna Przekazanie wyników badań, interpretacja
--	--	--

#### Błędy w fazie preanalitycznej

- Nieprawidłowe przygotowanie lub identyfikacja pacjenta
- Terapia za pomocą leków interferujących w badaniach laboratoryjnych
- Przedłużony ucisk stazy, pobranie krwi do nieodpowiedniej próbki, nieprawidłowa kolejność pobierania, nieprawidłowy sposób wymieszania, nieprawidłowa objętość
- Opóźnienie transportu do laboratorium
- Przechowywanie próbek w niewłaściwej temperaturze/warunkach oświetlenia
- Nieprawidłowy sposób zarejestrowania

## Hemoliza

K<sup>+</sup>, fosforany, AspAT, LDH, Mg<sup>2+</sup>

*In vivo czy in vitro:*

- retikuloocyty
- haptoglobina
- potas

## Błędy fazy analitycznej

Precyzja vs dokładność

Glukoza: 98 mg/dl = 103 mg/dl?

## Błędy w fazie postanalizy

- Błędne przekazanie wyniku badania w trakcie rozmowy telefonicznej
- Czas dostarczenia wyniku badania do klinicysty
- Błędna interpretacja wyniku:
  - aspekty preanalizy
  - jednostki
  - rytmy biologiczne

## Zmienność przedanalizy wpływająca na wyniki badań laboratoryjnych

- Wiek
  - Noworodki: bilirubina ↑ glukoza ↓
  - Fosfataza alkaliczna
  - Kreatynina – wzrost stężenia od wczesnego dzieciństwa do okresu dojrzewania płciowego
  - Wzrost stężenia cholesterolu i mocznika oraz obniżenie stężenia PTH i estrogenów wraz z wiekiem



- Pochodzenie etniczne

Populacja afrykańska:

↑ WBC (granuloocyty)  
 ↓ tolerancja glukozy  
 ↓ CK, kreatynina

- Zmienność dobową
  - Stężenie glukozy na czczo jest wyższe rano niż po południu i wieczorem
  - Insulina: wyższe stężenie i większa odpowiedź na zwiększenie stężenia glukozy rano niż później w ciągu dnia
  - Żelazo: Wyższe stężenie rano niż po południu czy wieczorem
  - Kortyzol: najwyższe stężenie w godzinach porannych

- Ciąża

- Obniżone stężenie białka całkowitego, hematokryt, hemoglobina, liczba RBC (wzrost objętości krwi krążącej)
- Ceruloplazmina i białko wiążące tyroksynę (Cu i T<sub>4</sub>)
- Cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe i triglicerydy
- D-dimery, stężenie fibrynogenu, OB, ALP

- Dieta

- Wysokobiałkowa: ↑ amoniak, mocznik, kwas moczowy
- Niskobiałkowa: ↓ białko wiążące retinol, prealbumina
- Głodzenie: ↑ kreatynina, kwas moczowy, ↓ cholesterol, triglicerydy, mocznik, kwasica metaboliczna
- Wegetarianizm: niższe stężenie cholesterolu i witaminy B<sub>12</sub>, wyższe pH moczu
- Awokado: Zaburza tolerancję glukozy
- Posiłek: ↑ glukoza, triglicerydy, ALP, żelazo
- Kawa: ↓ wolne kwasy tłuszczowe, glukoza, zaburzona tolerancja glukozy

- Postawa (postawa leżąca -> stojąca): ↑ albumina, wydzielanie katecholamin, renina, angiotensyna II, aldosteron, ADH)
- Pacjenci leżący: retencja płynów, ↓ stężenie białka całkowitego w osoczu, albumina, K<sup>+</sup>

- Aktywność fizyczna:

- ↑ albumina, WBC, CK, kwas mlekowy, kwas moczowy
- Aktywacja kaskady krzepnięcia (skrótowanie PT i aPTT, ↑ D-dimery, PLT)
- Hormony: kortyzol, adrenalina, noradrenalina, glukagon
- Przemijająca hematuria i proteinuria

- Wysokość n.p.m.: hemoglobina, hematokryt, CRP, transferyna

- Stres: renina, angiotensyna, aldosteron, katecholaminy, kortyzol, glukoza, cholesterol

- Palenie:

- glukoza, mleczany, GH
- RBC, WBC

- Suplementacja

- Wyniki fałszywie dodatnie lub fałszywie ujemne metod immunochemicznych, zależnie od formatu metody

## BIAŁKA

### Przeciwciała heterofilne

- Ludzkie przeciwciała wchodzące w reakcję z białkami innych gatunków; mogą powodować fałszywe wyniki oznaczeń immunochemicznych
- Na taką interferencję są podatni m.in. pacjenci mający regularny kontakt ze zwierzętami lub produktami z surowicy zwierzęcej, ale Ab takie mogą powstać również w wyniku szczepienia, transfuzji krwi, a nawet ekspozycji na antygeny pokarmowe

Całkowite stężenie białka w osoczu – 6,5-8 g/dl (65-80 g/l)

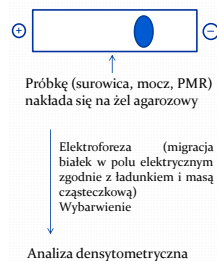
#### Hiperproteinemia

- Artefakty (hemokoncentracja: przy przedłużonym ucisku stazy)
- Odwodnienie
- Hipergamma globulinemia
  - Poliklonalna: autoimmunizacja (RZS, SLE) przewlekłe stany zapalne przewlekłe choroby wątroby (marskość, WZW)
  - Monoklonalne: szpiczak mnogi, makroglobulinemia Waldenströma

#### Hipoproteinemia

- Zahamowanie syntezy białek w wątrobie:
  - Niedobory białka w diecie (kwashiorkor, niedożywienie)
  - Zaburzenia wchłaniania (mukowiscydoza)
  - Uszkodzenie wątroby (marskość, nowotwór)
- Utrata białka:
  - Zespoły nerkowe: cukrzyca, KZN
  - Zespoły skórne: poparzenia, dermatozy
  - Zespoły jelitowo-żołądkowe: stany zapalne, choroba popromienna, zaburzenia odpływu chłonki
  - Przesięki, wysięki
  - Krwawienia, krwotoki
  - Stany ciężkie, np. sepsa
- Niedobory immunoglobulin (agammaglobulinemia)
- Zmiany objętości przestrzeni pozakomórkowej (przewodnienie)

### Elektroforeza białek



Ładunek białka: grupy kwasowe i zasadowe; punkt izoelektryczny

W surowicy osoby zdrowej rozdział elektroforetyczny uwidoczni 5 frakcji: albumina,  $\alpha$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -globuliny. Przy wyższej rozdzielczości rozdziału można wyróżnić  $\beta$ - i  $\beta$ 2-globuliny.

Charakterystyczne obrazy powstające w wyniku analizy densytometrycznej odpowiadają wybranym stanom patologicznym

### Elektroforeza białek surowicy

Frakcja	Zakres wartości referencyjnych [g/l]	Zakres wartości referencyjnych [%]	Białka
Albumina	35-55	55-70	albumina
$\alpha$ -1	0,9-2,1	1,4-2,9	$\alpha$ -antytrypsyna, $\alpha$ -mikroglobulina, $\alpha$ -lipoproteina
$\alpha$ -2	5-7,9	7-11	$\alpha$ 2-makroglobulina, haptoglobina, ceruloplazmina
$\beta$	8-13	5,7-7,9	transferyna, hemopeksyna, frakcja C <sub>3</sub> dopełniacza
$\gamma$	9-16	9-22	immunoglobuliny

CRP

### Wskazania do wykonania proteinogramu:

- Niewyjaśniona anemia / zmęczenie / osłabienie /  $\uparrow$  OB
- Niewyjaśniona niewydolność nerek
- Niewyjaśniona proteinuria
- Proteinuria Bence Jonesa
- Niewyjaśniony ból kości/ złamania patologiczne
- Hiperkalcemia
- Hipergamma globulinemia
- Niedobór immunoglobulin
- Nawracające infekcje
- Neuropatia obwodowa

## Elektroforeza białek surowicy

Zasadnicze znaczenie diagnostyczne proteinogramu polega na wykazaniu obecności dodatkowej frakcji, mogącej odpowiadać obecności białka monoklonalnego, co jest punktem wyjścia do dalszej diagnostyki.

Charakterystyczne zmiany w proteinogramach obserwuje się również w innych schorzeniach, niemających charakteru gammapatii monoklonalnej, np. w zespole nerczycowym, ostrym czy przewlekłym stanie zapalnym, a także w marskości wątroby.

### Marskość wątroby

Albumina ↓  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ 2,  $\beta$ -globuliny ↓  
 $\gamma$ -globuliny ↑  
 Mostek beta-gamma ↑

### Zespół nerczycowy

Albumina ↓  
 $\alpha$ ,  $\beta$ -globuliny ↓  
 $\alpha$ 2-globuliny (względny/bezwzględny) ↑  
 $\gamma$ -globuliny ↓

### Agammaglobulinemia

Choroba Brutona = agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X  
 Typowo:

Niskie stężenia IgG (<0,015 g/l), niewykrywalne stężenia innych klas przeciwciał

### Niedobór $\alpha$ 1-antytrypsyny

↓  $\alpha$ -globuliny

### Gammapatia monoklonalna

Niskie stężenie albuminy i wysokie stężenie  $\alpha$ 2-globulin ma związek z uszkodzeniem nerek

Silny, wąski prążek w obrębie frakcji  $\gamma$  region (zwykle: IgM lub IgG)

Prążek w obrębie frakcji  $\beta$  – IgA

Czasami widoczne zahamowanie syntezy prawidłowych immunoglobulin

### Proteinogramy trudne do interpretacji

- Białka monoklonalne mogą migrować razem z innymi białkami surowicy (efekt ko-migracji)
- Metoda niedokładna w przypadku niskiego stężenia białka monoklonalnego
- Elektroforeza białek surowicy jest metodą nieliniową, a wysycenie żelu barwnikiem może prowadzić do zaniżenia stężenia białka monoklonalnego

### Pozostałe badania stosowane w celu wykrywania i monitorowania białka monoklonalnego:

- Immunofiksacja
- Badanie stężenia wolnych łańcuchów lekkich  $\kappa$  i  $\lambda$  oraz wyznaczenie ich stosunku (prawidłowo 0,26-1,65)
- Testy Hevlyte: identyfikacja lekkich łańcuchów związanych z immunoglobulinami poszczególnych klas

### Immunofiksacja

- Jeśli metodą elektroforezy wykryto prążek, mogący odpowiadać białku monoklonalnemu, badanie to pozwoli potwierdzić jego obecność oraz ustalić klasę (IgG, IgA, IgM etc.) i typ białka ( $\kappa$  lub  $\lambda$ )
- Etap 1: elektroforeza białek surowicy na kilku ścieżkach
- Etap 2: inkubacja ze swoistymi przeciwciałami dla poszczególnych łańcuchów ciężkich i lekkich immunoglobulin

### Przykłady gammapatii monoklonalnych:

- Szpiczak mnogi (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD)
- Makroglobulinemia Waldenströma (IgM)
- Amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin
- Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS)

### Elektroforeza, cd. - białka ostrej fazy

- Grupa białek których stężenie zmienia się w wyniku odpowiedzi na proces zapalny:  
 wzrost c = dodatnie białka ostrej fazy  
 spadek c = ujemne białka ostrej fazy
- Syntetyzowane głównie w wątrobie pod wpływem cytokin prozapalnych (zwłaszcza: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ )
- Funkcje:
  - Hamowanie wzrostu mikroorganizmów
  - Regulacja procesu krzepnięcia
  - Ochrona tkanek przed niszczącym działaniem proteinaz
- Dodatnie białka ostrej fazy:  
**Silnie reagujące:** białko C-reaktywne, surowiczy amyloid A,  $\alpha$ 2-makroglobulina;  
**średnio reagujące:** kwasna  $\alpha$ -glikoproteina,  $\alpha$ 1-antytrypsyna ( $\alpha$ 1-antytrypsyna), haptoglobina, fibrynogen; **slabo reagujące:** ceruloplazmina, składnik C3 dopełniacza, laktoferyna, hemopeksyna
- Ujemne białka ostrej fazy: albumina, transferyna, prealbumina

### Ostry stan zapalny

$\alpha$ - $\alpha$ -globuliny  $\uparrow$   
często + albumina  $\downarrow$

Okazjonalnie wysokie stężenie CRP może spowodować pojawienie się pików pomiędzy frakcjami beta/gamma

### Przewlekły proces zapalny

$\gamma$ -globuliny  $\uparrow$

Gammopatia poliklonalna – podobny wzór można zaobserwować w przypadku chorób autoimmunizacyjnych

### Elektroforeza białek moczu

- Wydalanie białka z moczem przez zdrową osobę: <150 mg/dzień
- Białko w moczu w 2/3 składa się z białek osocza i w 1/3 z białek syntetyzowanych w obrębie dróg moczowych. Białka osocza: niskocząsteczkowe białka ulegające przesączaniu w kłębuszkach i niecałkowitej resorpcji w kanalikach
- Typowy wzór wysoce skoncentrowanego moczu zdrowej osoby: niewielka ilość **albuminy** i śladowa ilość **transferyny**, zwykle nie można wyróżnić obecności pozostałych białek
- Białko może pojawić się w moczu zdrowych osób w następujących sytuacjach: ciąża, białkomocz ortostatyczny, hematuria wysiłkowa i jej wariant: hematuria marszowa  
-> białkomocz czynnościowy (łagodny)

### Selektywny białkomocz kłębuszkowy

- Wysoki pik **albuminy**
- Wydatny pik odpowiadający obecności **transferyny**
- Pik odpowiadający frakcji  $\alpha_2$  jest zdecydowanie niższy niż w surowicy
- Przykład: wczesne stadium tocznia nerkowego

### Nieselektywny białkomocz kłębuszkowy

- Główne białka obecne w moczu: albumina, transferyna, IgG
- Przykład: zaawansowane stadia nefropatii toczniowej

### Białkomocz cewkowy

- Dysfunkcja cewek : niskocząsteczkowe białka ( $\alpha$ -1 mikroglobulina,  $\alpha$ -2 mikroglobulina,  $\beta$ -2-mikroglobulina, białko wiążące retinol, N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza (NAG)) ulegają filtracji ale nie są zwrotnie wchłaniane
- Przykłady: toksyczność polekowa, ostre odrzucenie przeszczepu
- Relatywnie niewysoki pik albuminy, wysoki pik frakcji  $\alpha$ -2 ( $\alpha$ -2 mikroglobulina) i zwykle szeroka frakcja  $\alpha_2$ ;  $\beta$ -2-mikroglobulina we frakcji  $\beta$  za transferyną, podwójny prążek we frakcji  $\alpha_2$  (żele wysokorozdzielcze)

### Białkomocz mieszany

- Zaburzeniu ulega filtracja kłębuszkowa i reabsorpcja w obrębie cewek
- W moczu zwiększona ilość wysoko- i niskocząsteczkowych białek (albumina, transferyna, białko wiążące retinol,  $\beta$ -2-mikroglobulina)
- Zwiększenie stężenia białek frakcji: albumina,  $\alpha$ ,  $\alpha_2$  i  $\beta$ -globulin
- Przykład: przewlekła choroba nerek

### Białkomocz przednerkowy/nadmiarowy/przeciążeniowy

- Zwiększone stężenie białka drobnocząsteczkowego, którego ilość w przesączu pierwotnym przekracza zdolność resorpcyjną kanalików
  - mioglobina (rabdomioliza)
  - hemoglobina (anemia sierpowata)
  - lizozym (białaczka mielomonocytoza)
  - łańcuchy lekkie immunoglobulin (szpiczak mnogi)

### Białkomocz pozanerkowy

- Przyczyną białkomoczu jest przedostawanie się do moczu białka z dolnych fragmentów dróg moczowych
  - Hematuria – nowotwór pęcherza moczowego
  - Infekcja pęcherza
  - Uszkodzenia mechaniczne

### Elektroforeza SDS białek moczu

Metoda referencyjna, rozdział białek w zależności od masy

### Elektroforeza białek płynu mózgowo-rdzeniowego

Obecność: prealbumina,  $\beta$ -2-transferyna; niższa frakcja  $\alpha$  globulin w porównaniu do surowicy

### Stwardnienie rozsiane

- U 90-95% chorych stwierdza się obecność prążków oligoklonalnych w PMR
- Prążki oligoklonalne pojawiają się w CSF najczęściej w początkowym okresie choroby i utrzymują się przez cały jej przebieg, bez względu na stosowane leczenie – również w trakcie remisji

## Wybrane białka osocza

### Albumina

- Funkcje
- Utrzymanie ciśnienia onkotycznego
- Transportowa: bilirubina, hormony, metale, leki
- Buforowa: wiąże  $H^+$
- Przeciwzapalna: hamuje syntezę leukotrienów
- Właściwości przeciwzapalne
- Źródło aminokwasów
- Analbuminemia – rzadka choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, chorzy nie mają objawów chorobowych poza umiarkowanymi obrzękami, zmęczeniem i niskim ciśnieniem krwi. Ciśnienie onkotyczne jest utrzymywane przez wzrost stężenia innych białek osocza.
- Bisalbuminemia: podwójny prążek w elektroforezie; dziedziczna (2 formy molekularne albuminy o różnym składzie aminokwasowym i różnej mobilności elektroforetycznej lub dimery albuminy) lub nabyta (może mieć związek z hiperamylazemią, terapią penicylinami, cukrzycą, zespołem nerczycowym)

### Ceruloplazmina

- Białko transportujące Cu
- Niskie stężenie w chorobie Wilsona, ale może być prawidłowe u osób z aktywnym procesem zapalnym (b. ostrej fazy)
- Niskie stężenie w chorobie Menkesa
- Podwyższone stężenie: terapia estrogenowa (np. doustna antykoncepcja), ciąża
- Wysokie stężenia ceruloplazminy mogą powodować zielonkawo-niebieskawe zabarwienie surowicy

### Transferyna

- Deszjalowana transferyna jest markerem choroby alkoholowej
- Zwiększenie stężenia: IDA, ciąża, terapia estrogenowa

### Białka układu dopełniacza

- Wykrywalne we frakcji  $\beta$  proteinogramu wyłącznie w świeżej surowicy

### Kalprotektyna

- Podwyższone stężenia w kale stwierdza się w chorobach zapalnych jelit (np. choroba Crohna, WZJG);
- Ekstremalnie stabilna, oznaczenie możliwe w ciągu 7 dni po pobraniu próbki

### CRP – Białko C-reaktywne

- Nawet 1000-krotny wzrost w ostrej fazie
- Wzrost po 24-48 h i często wyprzedza pojawienie się objawów
- Oznaczenia:
  - CRP (u osób zdrowych 0-10 mg/l) – stany zapalne
  - hsCRP – ocena ryzyka chorób sercowo-naczyniowych
    - <1mg/l – niskie ryzyko,
    - 1-3 mg/l – średnie ryzyko,
    - >3 mg/l – wysokie ryzyko.

### Prokalcytonina (PCT)

- Czuly, specyficzny marker infekcji bakteryjnych (różnicowanie zakażenia bakteryjne vs wirusowe)
- Wczesny marker zakażenia (wzrost po 2 h), o co najmniej 24 godziny wyprzedzający wzrost CRP,  $t_{1/2}=24h$  – dobry marker do monitorowania przebiegu infekcji, oceny skuteczności antybiotykoterapii

### Markery nowotworowe

- Substancje wytwarzane przez komórki nowotworowe lub prawidłowe komórki innych tkanek organizmu w odpowiedzi na rozwój nowotworu, a także przez komórki prawidłowe w przebiegu pewnych chorób nienowotworowych
- obecne na/w komórkach nowotworowych lub we krwi/wydzielinach organizmu

### Idealny marker nowotworowy

- Swoisty narządowo
- O wysokiej czułości i swoistości diagnostycznej
- O krótkim okresie biologicznego półtrwania
- Stężenie proporcjonalne do masy komórek nowotworowych i stopnia zaawansowania choroby
- Oplacalność wykonania oznaczenia

### Klasyfikacja markerów nowotworowych

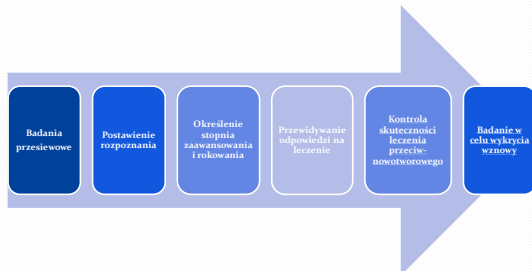
#### Biochemiczne markery nowotworowe

- Komórkowe markery nowotworowe
- Krążące markery nowotworowe
  - o Neoantygeny
  - o Antygeny towarzyszące nowotworom
    - o antygeny płodowo-zarodkowe (CEA [antygen rakowo-zarodkowy], AFP [α-fetoproteina])
    - o antygeny łożyskowe (β-HCG, ludzka gonadotropina łożyskowa)
    - o antygeny transplantacyjne, np. CA 19-9, CA 125
    - o (Izo)enzymy – PSA, PAP
    - o Hormony, produkcja eutopowa lub ektopowa
    - o Nieswoiste markery nowotworowe, np. cytokiny i receptory cytokin

#### Molekularne markery nowotworowe

Mutacje genetyczne, mikroRNA, zmiany w stopniu metylacji DNA

## Potencjalne zastosowania



## Badania przesiewowe

- Za niską czułość i swoistość diagnostyczną by stosować markery nowotworowe w badaniach przesiewowych
- Badania markerów nowotworowych w połączeniu z innymi technikami diagnostycznymi + badania przedmiotowe w populacjach wysokiego ryzyka:
  - PSA + *per rectum* – rak stercza u mężczyzn między 40-55 a 70 r. ż.
  - CA 125 + USG – rak jajnika w populacji kobiet, jeżeli wśród bliskich krewnych stwierdzono przypadki raka jajnika
  - CEA + FOB – rak jelita grubego u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania

## Rozpoznanie

- Podstawą ustalenia rozpoznania jest wyłącznie badanie histopatologiczne lub cytologiczne
- Markery biochemiczne = informacja uzupełniająca mogąca pomóc w ustaleniu rozpoznania u osób z charakterystycznymi objawami klinicznymi:
  - CA 125                      rak jajnika
  - PSA, PAP                    rak gruczołu krokowego
  - CEA                            rak jelita grubego
  - Kalcytonina                rak rdzeniasty tarczycy

Niska czułość i swoistość ->  
wynik pozytywny ≠ potwierdzenie,  
wynik negatywny ≠ wykluczenie nowotworu

## Ustalenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego

Niektóre nowotwory: istotne statystycznie korelacje między poziomem markerów a stopniem zaawansowania choroby nowotworowej (np. PSA w raku stercza)

### ALE

pojedynczy wynik u pojedynczego chorego ma ograniczone znaczenie: nachodzenie zakresów wahań stężeń markerów u chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania

## Przewidywanie odpowiedzi na leczenie – wartość predykcyjna

- Receptory dla estrogenu i progesteronu (rak piersi)
- Amplifikacja lub nadekspresja genu kodującego receptor HER2, mutacja genu K-Ras
- Mutacja genu BRCA1: cytostatyki uszkadzające podwójną helisę DNA vs blokujące wrzeciono podziałowe

## Kontrola skuteczności leczenia

- Jedno z podstawowych zastosowań
- Poziom większości markerów zmienia się proporcjonalnie do masy nowotworu (odzwierciedlenie skuteczności leczenia chirurgicznego/chemioterapii)
- Rozpoczęcie chemioterapii: „paradoksalny wzrost”

## Kontrola po zakończeniu leczenia (wznowa/rozśiew)

- Jedno z podstawowych zastosowań

## CEA, antygen rakowo-zarodkowy/karcinoembrionalny

- Białko adhezyjne; glikoproteina błony komórkowej z nadrodziny immunoglobulin
- Produkcja: komórki trzustki i p.pok. w życiu płodowym
- Nieznacznie podwyższone stężenie: palacze, po spożyciu alkoholu, ciężarne, cukrzycy (t2), choroby zapalne, np.: WZJG, choroba Crohna, zapalenie wątroby
- Niektóre choroby nowotworowe, głównie gruczolakoraki (rak jelita grubego, płuca, piersi, przewodu pokarmowego)
- Rak jelita grubego: ważny czynnik prognostyczny, kontrola po leczeniu, dobry marker przerzutów do wątroby

## Gonadotropina kosmówkowa

- Hormon produkowany przez syncytiotrofoblasty łożyska
- Podwyższone stężenie  $\beta$ hCG: ciążowa choroba trofoblastyczna (zaśniad groniasty, rak kosmówki), nowotwory zarodkowe

### CA 125 Antygen nowotworowy 125

- Glikoproteina
- Produkcja: nabłonek jam ciała płodu, zdolność do wytwarzania zachowuje m.in. nabłonek osierdzia, otrzewnej, opłucnej, jajowodów, endometrium; prawidłowe komórki jajnika – śladowa ekspresja
- Zwiększone stężenie:
  - Nowotwory: **jajnika**, endometrium, piersi, płuc, wątroby, trzustki

Rak jajnika: znaczenie prognostyczne, monitorowanie leczenia i kontrola po leczeniu

- Menstruacja, ciąża, endometrioza, mięśniaki, łagodne torbiele jajników, stany zapalne wątroby czy trzustki
- Obniżone stężenie po menopauzie!

### Antygen nowotworowy (CA) 19-9

- Sialowa pochodna układu grupowego krwi Lewis
- Produkcja w znacznych ilościach: komórki p.pok. i wątroby płodu
- Marker z wyboru w monitorowaniu i kontroli leczenia raka trzustki
- Podwyższone stężenie: **rak trzustki i pęcherzyka żółciowego**, jelita grubego, żołądka

### $\alpha$ -fetoproteina (AFP)

- Glikoproteina, utrzymuje ciśnienie onkotyczne i pełni rolę transportową w okresie płodowym
- Marker pierwotnego raka wątroby i nowotworów zarodkowych jajnika i jądra (nowotwory nienasiennikowate)
- Podwyższenie stężenia: marskość lub zapalenie wątroby, ciąża

### Swoisty antygen stercza(PSA)

- Swoistość narządowa, PSA bierze udział w upłynianiu nasienia
- Wysoki odsetek wyników FD i niewielki związek ze zmniejszeniem umieralności na raka stercza
- Wzrost stężenia po badaniu *per rectum*, w związku z aktywnością seksualną, długotrwałą jazdą na rowerze, po zabiegach na gruczołe krokowym, w zapaleniu prostaty, nienowotworowym przerście prostaty
- Nie można odmówić okresowego (nie częściej niż co rok) oznaczania stężenia PSA u mężczyzn, którzy rozumieją i świadomie akceptują zalety oraz wady omawianego postępowania (PTOK)
- Poprawienie swoistości diagnostycznej: f/tPSA

### Markery niedokrwienia mięśnia sercowego

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne – 2018r: czwarta uniwersalna definicja zawału serca

**Kliniczna definicja MI** – obecność ostrego **uszkodzenia** mięśnia sercowego wykrytego na podstawie nieprawidłowego stężenia **biomarkerów** w sytuacji klinicznej, w której stwierdza się **cechy ostrego niedokrwienia** mięśnia sercowego

### Laboratoryjne kryteria diagnostyczne świeżego zawału serca

Typ zawału	Laboratoryjne kryteria diagnostyczne
1 MI spowodowany przez miażdżycowo-zakrzepową chorobę wieńcową	Wykrycie wzrostu i/lub spadku stężenia cTn we krwi z co najmniej jedną wartością > URL na poziomie 99. centyla
2 MI wynikający z nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego	Wykrycie wzrostu i/lub spadku stężenia cTn we krwi z co najmniej jedną wartością > URL na poziomie 99. centyla
3 Zgon sercowy w następstwie zawału	Niepotwierdzony za pomocą biomarkera (zgon przed pobraniem krwi lub zanim stężenie biomarkera zdążyło wzrosnąć)
4 a – MI związany z przeskórnią interwencją wieńcową b – MI spowodowany zakrzepicą w stencie c – MI spowodowany restenozą	Prawidłowe początkowe stężenie cTn: wzrost stężenia cTn we krwi do wartości > 5x URL na poziomie 99. centyla (MI typu 4) lub do wartości > 10x URL na poziomie 99. centyla (MI typu 5).
5 MI związany z pomostowaniem tętnic wieńcowych	Zwiększone, ale stabilne lub obniżające się stężenie cTn przed zabiegiem: dodatkowo wzrost stężenia cTn o > 20% w porównaniu z wartością przed zabiegiem

MI związany z zabiegiem na tt wieńcowych

### Troponiny sercowe

- Składnik aparatu kurczliwego
- cTn I, cTn T, ~~cTn c~~
- Preferowane biomarkery potwierdzenie/wykluczenie MI
- Nieprecyzyjność oznaczeń troponin dla wartości decyzyjnej nie powinna przekraczać 10%
- Oznaczenie metodą o standardowej czułości lub testami wysokoczulymi
- Podwyższone troponiny bez zawału:
  - uraz, zabieg dotyczący mięśnia sercowego
  - zastoinowa niewydolność serca
  - kardiomiopatia przerostowa
  - zapalenie mięśnia sercowego, wsierdzia
  - niewydolność nerek
  - zatorowość płucna, nadciśnienie płucne
  - niewydolność oddechowa, sepsa

### Masa CK-MB

- Najlepsza alternatywa jeśli nie można wykonać pomiaru cTn
- Zwiększone stężenie CK-MB = wartość powyżej URL na poziomie 99. centyla
- CK-MB masa NIE WZRASTA w niewielkich, odwracalnych uszkodzeniach – duża cząsteczka
- Dobry marker dorzutu zawału

marker	stężenia podwyższone	stężenia maksymalne	normalizacja stężeń
<b>CK-MB</b>	4-6 godz.	18-36 godz.	2-3 dni
<b>mioglobina</b>	2-3 godz.	6-9 godz.	1 dzień
<b>TnI /TnT</b>	1-3 godz. (testy wysokoczulę) 4-6 godz. (testy standrdowe)	24-36 godz.	7-14(21) dni, zależnie od wielkości zawału



#### Literatura uzupełniająca/materiały źródłowe:

- Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej; Aldona Dembińska-Kieć, Jerzy W. Naskalski, Bogdan Solnica, Edra Urban & Partner, 2017
- Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018); Thygesen K. i wsp., tłumaczenie: Jędrusik P., *Kardiologia Polska* 2018; 76, 10: 1383-1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203
- An atlas of protein electrophoresis, Serum, Urine, Cerebrospinal Fluid by Donald R. Hoffmann (available online)
- Elektroforeza w praktyce laboratoryjnej, cz.1 rozdział elektroforetyczny białek surowicy; Bobilewicz D., *In vitro explorer, przegląd medycyny laboratoryjnej zeszyt 2 (4)* 2005