

Prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant, CP*) – nowy biochemiczny marker choroby nowotworowej, jest enzymem występującym w tkankach nowotworowych i w surowicy krwi ludzi z nowotworami złośliwymi. Przydatność badania aktywności CP w diagnostyce onkologicznej narządów płciowych wewnętrznych u kobiet jest dotychczas mało poznana, dlatego celem pracy była ocena aktywności tego enzymu w przypadkach raka trzonu macicy, raka jajnika oraz mięśniaków macicy. Aktywność CP w surowicy krwi chorych z tymi nowotworami oceniano metodą koagulacyjną wg Gordona i Bensona i wyrażano ją czasem krzepnięcia w sekundach. Zbadano 5 chorych z rakiem trzonu macicy, 7 chorych z rakiem jajnika oraz 10 chorych z mięśniakami macicy. Grupę odniesienia stanowiło 11 kobiet zdrowych.

Aktywność CP w surowicy krwi badanych kobiet z rakiem trzonu macicy, rakiem jajnika oraz mięśniakami macicy była znamienne wyższa ($P < 0,001$) niż w surowicy krwi kobiet zdrowych i wynosiła w przypadku raka trzonu macicy: $55 \pm 3,6$ s, raka jajnika: $72 \pm 10,4$ s, mięśniaków: $161 \pm 23,9$ s, a u kobiet zdrowych: $294 \pm 19,2$ s. Powyższa wstępna ocena aktywności CP w surowicy krwi w badanych przypadkach sugeruje możliwość wykorzystania tego enzymu w diagnostyce onkologicznej narządów płciowych wewnętrznych u kobiet.

Słowa kluczowe: prokoagulant nowotworowy (CP), rak trzonu macicy, rak jajnika, mięśniaki macicy.

Aktywność prokoagulanta nowotworowego (CP) w surowicy krwi w przypadkach nowotworów narządów płciowych wewnętrznych u kobiet

The serum activity of cancer procoagulant in cases of uterine and ovarian neoplasia

Sławomir Dariusz Szajda¹, Maciej Józwik²,
Ryszard Wiśniewski¹, Zdzisław Skrzydlewski¹

¹Samodzielna Pracownia Ogólnej Analityki Klinicznej, Akademia Medyczna w Białymstoku

²Klinika Ginekologii, Akademia Medyczna w Białymstoku

WSTĘP

Wczesne wykrycie choroby nowotworowej umożliwia jej skuteczne leczenie. Możliwość taką dają w coraz większym stopniu markery nowotworowe. Na szczególną uwagę zasługuje enzym proteinaza sulfhydrylowa, nazywana prokoagulantem nowotworowym (*cancer procoagulant, CP*), wyizolowana po raz pierwszy z nowotworu V2 Ca królika przez Gordona i wsp. [1]. Obecność CP wykazano zarówno w tkankach nowotworowych, jak i w surowicy krwi chorych z nowotworami złośliwymi jelita grubego, żołądka, przetyku, piersi, płuca oraz z innymi nowotworami [2–8]. Co istotne, CP nie występuje u ludzi zdrowych [9, 10]. Dlatego badanie aktywności CP w surowicy krwi chorych z nowotworami złośliwymi może być użyteczne nie tylko do wykrywania raka, ale również do monitorowania leczenia

chorych oraz do wczesnego wykrycia wznowy choroby [7, 11, 12].

Celem pracy była ocena aktywności CP w surowicy krwi chorych z rakiem trzonu macicy i rakiem jajnika oraz z mięśniakami macicy.

MATERIAŁ I METODY

Na prowadzenie niniejszych badań uzyskano zgodę Komisji do Spraw Badań na Ludziach i Zwierzętach Akademii Medycznej w Białymstoku. Materiał badań stanowiła surowica krwi kobiet z rakiem trzonu macicy, rakiem jajnika lub mięśniakami macicy. Krew pobierano z żyły łokciowej w sposób typowy bezpośrednio przed operacją ginekologiczną w momencie zakładania wenflonu. Tym samym pobranie krwi nie wiązało się z dodatkowym nakłuciem chorej. Badane pacjentki nie były poprzednio poddane chemioterapii ani radioterapii. We wszystkich przypad-

Cancer procoagulant (CP), a biochemical marker of neoplasia, is an enzyme found in neoplastic tissue and in the blood of patients with malignant diseases. The usefulness of the assessment of CP activity in an oncological diagnosis of female reproductive organs has not been explored. The aim of the present study was to determine the activity of CP in cases of endometrial and ovarian carcinoma, as well as leiomyomas.

The CP activities in the serum of patients with these neoplasms were measured by the coagulative method according to Gordon and Benson, and expressed as the coagulation time. We examined 5 patients with endometrial carcinoma, 7 with ovarian carcinoma, and 10 with leiomyomas. The reference group consisted of 11 healthy women.

The CP activity in the serum of patients with endometrial and ovarian carcinoma, as well as in cases of leiomyoma was significantly higher ($P < 0.001$) than in the serum of healthy subjects. The results were 55 ± 3.6 , 72 ± 10.4 , and 161 ± 23.9 s for endometrial carcinoma, ovarian carcinoma and leiomyoma, respectively. In healthy women, this value worked out to be 294 ± 19.2 s. Our evaluation of CP activity indicates an increased level of serum CP in cases of malignant tumors and suggests the applicability of this enzyme in the monitoring of female reproductive organ cancer.

Key words: cancer procoagulant (CP), endometrial carcinoma, ovarian carcinoma, leiomyoma.

kach charakter anatomopatologiczny zmian chorobowych był potwierdzony szczegółowym badaniem materiału pooperacyjnego.

W ten sposób krew pobrano od: 5 chorych na raka trzonu macicy (w wieku 44–66 lat), 7 chorych na raka jajnika (w wieku 16–64 lat) i 10 chorych z mięśniakami macicy (w wieku 41–53 lat). Typy histologiczne zmian nowotworowych występujących u badanych przedstawiono w tab. 1. Grupę odniesienia stanowiło 11 kobiet zdrowych – wolontariuszek będących studentkami medycyny, w wieku 24–29 lat.

Aktywność CP w surowicy krwi oznaczano metodą koagulacyjną wg Gordona i Bensona [13] i wyrażono czasem krzepnięcia w sekundach. Wyższa aktywność CP powoduje skrócenie czasu krzepnięcia.

Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe i poddano analizie statystycznej za pomocą testu U Manna-Whitneya. Za poziom istotności statystycznej różnic przyjęto $P < 0,05$.

WYNIKI

Wyniki badania aktywności CP w surowicy krwi badanych chorych przedstawiono w tab. 2. Wskazują one, że średnia aktywność tego enzymu, mierzona czasem krzepnięcia, była najwyższa w przypadkach raka trzonu macicy. Również wysoka, choć w mniejszym stopniu, była aktywność CP w przypadkach raka jajnika, a najmniej zmieniona w przypadkach mięśniaków macicy.

Wartości uzyskane dla kobiet zdrowych zbliżone były do wyników stwierdzanych u osób zdrowych w poprzednich badaniach [14].

DYSKUSJA

Osiągnięcia nauki w zakresie badań diagnostycznych ciągle jeszcze nie pozwalają na rozpoznanie wczesnego stadium choroby nowotworowej, co w efekcie wyklucza możliwość skutecznego leczenia. Wprowadzanie do diagnostyki onkologicznej markerów nowotworowych i stałe zwiększanie ich czułości oraz swoistości zwiększa znacznie szansę wykrycia nowotworu we wczesnej fazie rozwoju. Przykładem tego jest enzym wytwarzany przez komórki nowotworowe, nazywany prokoagulantem nowotworowym. Aktywność on bezpośrednio czynnik krzepnięcia X bez udziału fosfolipidów, czynnika VII i czynnika VIII [15] oraz stymuluje adhezję płytek krwi [16], powodując wzmożone krzepnięcie krwi w chorobie nowotworowej.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że aktywność CP w surowicy krwi badanych pacjentek z rakiem trzonu macicy i rakiem jajnika jest ponadczterokrotnie wyższa w porównaniu do grupy odniesienia. Aktywność CP w przypadkach raka trzonu macicy jest wyższa od aktywności tego enzymu u chorych z rakiem jajnika, natomiast jest najniższa w przypadkach mięśniaków macicy. Niemniej aktywność CP w surowicy krwi kobiet

Tab. 1. Typy kliniczne badanych zmian nowotworowych w surowicy krwi chorych z rakiem trzonu macicy, rakiem jajnika lub mięśniakami macicy

Typ histologiczny zmiany	Liczba przypadków
mięśniak o typie komórkowym	8
mięśniak o typie niekomórkowym	2
rak gruczołowy jajnika	7
rak gruczołowy trzonu macicy:	5
– o stopniu zróżnicowania: G1	2
– o stopniu zróżnicowania: G2	3

Tab. 2. Aktywność prokoagulantu nowotworowego w surowicy krwi chorych z rakiem trzonu macicy, rakiem jajnika lub mięśniakami macicy. Wartość P oceniona względem surowicy krwi kobiet zdrowych testem U Manna-Whitneya

Materiał	Czas krzepnięcia (s)	Wartość P
surowica krwi kobiet z rakiem trzonu macicy (N=5)	55±3,6	<0,001
surowica krwi kobiet z rakiem jajnika (N=7)	72±10,4	<0,001
surowica krwi kobiet z mięśniakami macicy (N= 10)	161±23,9	<0,001
surowica krwi kobiet zdrowych (N=11)	294±19,2	

z mięśniakami macicy jest znacznie wyższa niż w grupie odniesienia. Ponieważ mięśniaki macicy są nowotworami łagodnymi, wyniki naszego badania sugerują wzrost produkcji CP przez guz w miarę wzrostu stopnia jego złośliwości.

Większą aktywność CP w przypadkach raka jajnika w porównaniu do osób zdrowych wykazali także Kozwicz i wsp. [8]. Wysoką aktywność CP stwierdzono również w surowicy krwi ludzi z nowotworami złośliwymi płuca, przełyku, piersi i jelita grubego [4, 14]. Niedawno Kożuszko i wsp. [17] wykazali istnienie zależności między aktywnością CP a typem histologicznym nowotworu, stopniem zaawansowania klinicznego i stopniem złośliwości. Dotychczasowe badania CP u chorych z różnymi nowotworami sugerują jego wysoką czułość i swoistość w porównaniu z innymi markerami nowotworowymi [18]. Ze względu na relatywnie krótki czas wykonania oznaczenia (30 min) badanie aktywności CP w surowicy krwi daje możliwość szybkiego uzyskania informacji diagnostycznej, w tym również we wczesnej fazie choroby nowotworowej [4] oraz w przypadku wznowy. Wykazano, że aktywność CP w surowicy pacjentów z rakiem przełyku, żołądka i jelita grubego malała po zabiegu operacyjnym radykalnym, natomiast utrzymywała się na wysokim poziomie po zabiegu nieradykalnym lub przy stwierdzeniu obecności przerzutów [12]. Na podstawie wyni-

ków badań przedstawionych w niniejszej pracy oraz danych zawartych w piśmiennictwie należy uznać CP za nowy biochemiczny marker nowotworowy, który można wykorzystać w diagnostyce onkologicznej, zarówno do wykrywania nowotworów, jak również do monitorowania leczenia chorych.

WNIOSKI

- ▶ W surowicy krwi chorych z rakiem trzonu macicy, rakiem jajnika oraz z mięśniakami macicy aktywność CP jest znamiennej wyższa niż w surowicy krwi kobiet zdrowych.
- ▶ Wstępna ocena aktywności CP w badanych przypadkach wskazuje, że może on być wykorzystany w diagnostyce onkologicznej narządów płciowych wewnętrznych u kobiet.

PIŚMIENICTWO

1. Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. *Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue*. Thromb Res 1975; 6: 127-37.
2. Kożuszko B, Skrzydlewski Z, Famulski W. *Wartość diagnostyczna prokoagulantu nowotworowego w przypadkach raka jelita grubego*. Pol Merk Lek 2000; 8: 127-8.
3. Kożuszko B, Skrzydlewski Z, Kozłowski M, Snarska J. *Wartość diagnostyczna badania aktywności prokoagulantu nowotworowego w przypadkach raka żołądka i raka przełyku*. Pol Merk Lek 2001; 10: 143-4.
4. Mielicki WP, Tenderenda M, Rutkowski P, Chojnowski K. *Activation of blood coagulation and the activity of cancer procoagulant in breast cancer patients*. Cancer Lett 1999; 146: 61-6.

5. Rucińska M, Skrzydlewski Z, Zaremba E, Furman M, Kasacka I. *Cancer procoagulant (CP) in lung cancer*. Roczn Akad Med Białymst 1997; 42: 251-3.
6. Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, Falanga A, Vannotti P, Fos-sati G, Semeraro N, Gordon SG. *Cancer procoagulant in human tumor cells: evidence from melanoma patients*. Cancer Res 1986; 46: 6471-4.
7. Falanga A, Alessio MG, Donati MB, Barbui T. *A new procoagulant in acute leukemia*. Blood 1988; 71: 870-5.
8. Kozwicz DL, Kramer LC, Mielicki WP, Fotopoulos SS, Gordon SG. *Applications of cancer procoagulant as an early detection tumor marker*. Cancer 1994; 74: 1367-76.
9. Gordon SG, Franks JJ, Lewis BJ. *Comparison of procoagulant activities in extracts of normal and malignant human tissue*. J Nat Cancer Inst 1979; 62: 773-6.
10. Gordon SG, Challadurai M. *Non-tissue factor procoagulant in cancer cells*. Cancer Metastasis Rev 1992; 11: 267-82.
11. Donati MB, Falanga A, Consonni R, et al. *Cancer procoagulant in acute nonlymphoid leukemia: relationship of enzyme detection to disease activity*. Thromb Haemost 1990; 64: 11-6.
12. Kożuszko B, Skrzydlewska E, Snarska J, Kozłowski M, Zalewski B, Skrzydlewski Z. *Cancer procoagulant as a marker in monitoring the therapy in cases of oesophageal, stomach and colorectal cancer*. Folia Histochem Cytobiol 2001; 39: 104-5.
13. Gordon SG, Benson B. *Analysis of serum cancer procoagulant activity and its potential as a tumor marker*. Thromb Res; 1989; 56, 431-40.
14. Rucińska M, Furman M, Skrzydlewski Z, Zaremba E. *Activity of cancer pro-*

- coagulant (CP) in serum of patients with cancer of lung, breast, oesophagus and colorectum. Acta Biochim Pol* 1997; 44: 109-12.
15. Gordon SG, Cross BA. *A factor X activating cysteine protease from malignant tissue. J Clin Invest* 1981; 67: 1665-71.
16. Olas B, Mielicki WP, Wachowicz B, Krajewski T. *Cancer procoagulant stimulates platelet adhesion. Thromb Res* 1999; 94: 199-203.
17. Kozusko B, Skrzydlewski Z, Sulowska M, Snarska J, Kozłowski M, Skrzydlewska E, Zalewski B. *Aktywność prokoagulantu nowotworowego w przypadkach raka przełyku, żołądka i jelita grubego z uwzględnieniem stopnia klinicznego zaawansowania i typu histologicznego nowotworu. Pol Merk Lek* 2001; 63: 218-20.
18. Szajda SD, Kiluk M, Wiśniewski R, Skrzydlewski Z. *Wartość diagnostyczna markerów nowotworowych: CEA, AFP, katepsyny D i prokoagulantu nowotworowego (CP) w przypadkach raka płuca i przełyku. Współczesna Onkologia* 2002; 6: 9-11.

ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr **Sławomir Szajda**
Samodzielna Pracownia
Ogólnej Analityki Klinicznej
ul. Mickiewicza 2c
15-230 Białystok
tel. (085) 748 56 06, 748 56 07