Współczesna Onkologia (2005) vol. 9; 10 (409–413)

Nowotworowy prokoagulant (CP) w chirurgicznej diagnostyce onkologicznej

Cancer procoagulant (CP) in surgical oncology diagnostics

Sławomir Dariusz Szajda[1], Jadwiga Snarska[2], Zdzisław Skrzydlewski[1], Krzysztof Zwierz[1]

[1]Zakład Biochemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Białymstoku
[2]I Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku

Znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego w chwili podjęcia leczenia jest główną przyczyną wysokiej umieralności z powodu nowotworów złośliwych. Wykrycie nowotworu w stadium jak najwcześniejszym oraz podjęcie wczesnego leczenia zdecydowanie zwiększa szanse pacjenta na wyleczenie. Postęp w diagnostyce onkologicznej obserwowany jest od roku 1846, kiedy to po raz pierwszy w diagnostyce szpiczaka mnogiego zastosowano badanie białka Bence-Jonesa w moczu. Badania enzymów oraz innych substancji syntetyzowanych przez organizm ludzki, prowadzone w kolejnych dziesięcioleciach, pozwoliły na wyodrębnienie potencjalnych wskaźników rozwoju choroby nowotworowej, określanych powszechnie mianem markerów nowotworowych. Przełomem w badaniach nad markerami nowotworowymi okazało się odkrycie i zastosowanie w rutynowej diagnostyce onkologicznej antygenu kanceroembrionalnego (CEA) i alfa-fetoproteiny (AFP). Obecnie markery nowotworowe, obok wywiadu i diagnostyki obrazowej, pełnią ważną rolę w wykrywaniu nowotworów złośliwych oraz monitorowaniu ich przebiegu. Takim markerem nowotworowym może być aktywność nowotworowego prokoagulanta (CP), określanego w piśmiennictwie markerem choroby nowotworowej. Istotny wzrost aktywności CP w surowicy krwi (w porównaniu do aktywności CP w surowicy krwi osób zdrowych) stwierdzono w rakach przewodu pokarmowego (przełyku, żołądka, wątroby, trzustki, jelita grubego) czy tarczycy. Wyniki naszych badań i innych autorów sugerują możliwość wykorzystania aktywności CP w diagnostyce onkologicznej przewodu pokarmowego i tarczycy oraz nowotworów narządów płciowych żeńskich.

Słowa kluczowe: nowotwory przewodu pokarmowego, rak tarczycy, nowotworowy prokoagulant (CP).

Wstęp

W 1975 roku Gordon i wsp. [1] pierwsi donieśli o istnieniu enzymu syntetyzowanego przez komórki nowotworowe i uwalnianego do krwi, aktywującego (w warunkach *in vitro*) osoczowy układ krzepnięcia. Enzym ten nazwano nowotworowym prokoagulantem (*cancer procoagulant* – CP).

Nowotworowy prokoagulant (CP) – budowa, występowanie, aktywność

Nowotworowy prokoagulant (CP – EC 3.4.22.26) jest proteinazą cysteinową [2], zbudowaną z pojedynczego łańcucha aminokwasowego o masie cząsteczkowej równej 68 kDa. Nowotworowy prokoagulant wyizolowany z nowotworu V2 Ca królika składa się z 674 aminokwasów, a z tkanek łożyska ludzkiego ma 679 aminokwasów. Ponad 60 proc. całej cząsteczki CP stanowią: glicyna, seryna, kwas glutaminowy, kwas asparaginowy i lizyna. Aminokwasy zasadowe – lizyna i arginina stanowią tylko ok. 10 proc., podczas gdy aminokwasy kwaśne – kwas glutaminowy i kwas asparaginowy stanowią ok. 20 proc. cząsteczki (tab. 1.) [2, 3]. Przewaga aminokwasów kwaśnych nad zasadowymi wyjaśnia dość niski punkt izoelektryczny CP, wynoszący 4,8. Stwierdzono, iż enzym jest aktywny w pH 6,9–7,4 z optimum działania przy pH 7,2 [4, 5].

Aktywatorami nowotworowego prokoagulanta są jony metali dwuwartościowych, głównie jony Ca^{++}. Wzrost aktywności CP ma też miejsce przy udziale jonów Mg^{++} i Mn^{++}. Jony Zn^{++} i Fe^{++} są inhibitorami tego enzymu [6].

Specyficznymi inhibitorami proteaz cysteinowych, a wśród nich i CP, są: chlorek rtęci, jodoacetamid, ketony peptydylodiazometylowe, fenylometylosulfofluorek (PMSF), leupeptyna, antypaina, sole peptydylu oraz transepoksybursztynylo-L-leucyloamido (4-guanidyno) butan (E-64). Ostatni z powyższych związków hamuje aktywność CP jako selektywny, nieodwracalny inhibitor proteinaz cysteinowych. Nie wykazano natomiast hamującego wpływu na aktywność CP takich związków jak cystatyna, silnego inhibitora proteaz cysteinowych, oraz białek ostrej fazy, takich jak α2-makroglobulina, α1-antytrypsyna, α1-antychymotrypsyna i kompleks antytrombina III/heparyna. (tab. 2.) [7–9].

Wykazano, że CP zawiera w cząsteczce kwas γ-karboksyglutaminowy. Badania Roncaglioniego i wsp. [10, 11] sugerują, iż nowotworowy prokoagulant może ulegać potranslacyjnej modyfikacji przy udziale γ-karboksylazy zależnej od witaminy K, katalizującej przyłączenie dodatkowej reszty karboksylowej do glutaminianu w łańcuchu polipeptydowym CP.

A considerable advancement of the neoplastic process at the start of the treatment is one of the major reasons of high mortality caused by malignant neoplasms. Numerous studies have been devoted to the diagnosis of cancer at its earliest stage, as the earliest administration of treatment tremendously increases chances of patients for total recovery. A considerable progress in oncological diagnostics has been observed since 1846, when the protein test of Bence-Jones was used in the diagnostics of multiple myeloma, for the first time. In the following decades, neoplastic markers were isolated and described. Since the discovery of carcinoembryonal antigen (CEA) and alpha – fetoprotein (AFP), which appeared to be a breakthrough in the research of neoplastic markers, determination of neoplastic markers has been introduced to the routine oncological diagnostics. At present, neoplastic markers, next to clinical examination and scanning (ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging) play an important role in detecting and monitoring malignant neoplasms. A significant increase of CP activity in the serum (in comparison to healthy persons) was found in many cancers of the gastrointestinal tract (oesophagus, stomach, liver, pancreas, colon) and the thyroid. The results of our own and other studies, show that examination of the CP activity could be used as a marker in oncological diagnostics.

Key words: cancers of the gastrointestinal tract, thyroid cancer, cancerous procoagulant (CP).

Rola CP w procesie krzepnięcia krwi

Istotną rolę w rozwoju choroby nowotworowej odgrywają prokoagulanty – substancje produkowane przez komórki nowotworowe, które aktywują osoczowy układ krzepnięcia krwi i z reguły prowadzą do krzepnięcia krwi wewnątrz naczynia krwionośnego i wystąpienia zespołu zatorowo-zakrzepowego [12–14]. Prokoagulantami są czynnik tkankowy (TF), aktywator X czynnika krzepnięcia, czynnik stanowiący amino-końcową sekwencję łańcucha polipeptydowego antygenu klasy MHC (HLA-DR) oraz stosunkowo niedawno odkryty CCA-1 (*cancer cell-derived blood coagulating activity 1*) [15, 16].

Do prokoagulantów produkowanych przez komórki nowotworowe coraz częściej zaliczany jest nowotworowy prokoagulant (CP). *In vitro* CP aktywuje czynnik X krzepnięcia krwi przy udziale toru zewnątrzpochodnego kaskady krzepnięcia. CP powoduje przejście nieaktywnego czynnika krzepnięcia X w postać aktywną Xa, poprzez hydrolizę wiązania peptydowego pomiędzy tyrozyną-21 (Tyr-21) i kwasem asparaginowym-22 (Asp-22). Rzadziej hydrolizowane jest wiązanie peptydowe między kwasem asparaginowym w pozycji 14 (Asp-14) i seryną-15 (Ser-15) oraz treoniną-29 (Thr-29) i kwasem glutaminowym-30 (Glu-30). W wyniku działania CP na czynnik X powstaje aktywna forma czynnika X, tj. Xa z N-końcowym aminokwasem w postaci Asp, Ser lub Glu. Jeżeli aktywatorem czynnika krzepnięcia X są czynniki Xa i VIIa, aminokwasem N-końcowym czynnika Xa jest izoleucyna (Ile) [17]. Ze względu na różnice w budowie czynnika Xa wynikające z działania odmiennych enzymów aktywujących, Gordon i Mourad [17] zaproponowali nazwę Xa_{CP} dla formy czynnika Xa aktywowanego CP.

Tabela 1. Skład aminokwasowy nowotworowego prokoagulanta (CP) z nowotworu V2 Ca królika i z łożyska ludzkiego [2]
Table 1. *Aminoacid composition of cancerous procoagulant (CP) isolated from V2 CA cancer of a rabbit, and human placenta [2]*

	CP z raka V2 Ca		CP z łożyska ludzkiego	
aminokwas	liczba reszt/ mol białka	proc.	liczba reszt/ mol białka	proc.
Lys	53	8,1	47	7,0
His	26	3,9	21	3,1
Arg	15	2,3	16	2,4
Asp	46	7,1	49	7,2
Thr	33	5,1	35	5,2
Ser	125	19,1	99	14,6
Glu	82	12,5	91	13,4
Pro	24	3,6	19	2,8
Gly	123	18,7	139	20,5
Ala	42	6,4	48	7,1
Cys	8	1,2	10	1,5
Val	20	3,1	28	4,2
Met	11	1,7	9	1,3
Ile	17	2,6	14	2,1
Leu	22	3,4	27	4,0
Tyr	13	2,0	13	1,9
Phe	14	2,2	14	2,1
Trp	0	0	0	0
suma aminokwasów	674	100	679	100

Podwyższoną aktywność CP obserwowano w surowicy krwi pacjentów z różnymi nowotworami [18, 19]. Najwyższą aktywność CP obserwowano u chorych już we wczesnym stadium rozwoju nowotworu [20]. Natomiast zachowanie się podstawowych parametrów hemostazy, takich jak podwyższone stężenie fibrynogenu, skrócony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), skrócony czas protrombinowy (PT) czy podwyższone stężenie D-dimerów świadczą o aktywacji osoczowego układu krzepnięcia krwi również w zaawansowanej chorobie nowotworowej [21]. CP odpowiada za 70–80 proc. całkowitej aktywności prokoagulacyjnej w nowotworach doświadczalnych [22]. Donati i wsp. [23] wykazali, że CP odpowiada za 69 proc. aktywności prokoagulacyjnej w przypadku czerniaka złośliwego. W przypadku przerzutów w chorobie nowotworowej CP jest odpowiedzialne za aktywność prokoagulacyjną w 79 proc. Nie zmienia to faktu, że CP nadal określany jest mianem bezpośredniego aktywatora czynnika X osoczowego układu krzepnięcia [17, 24].

Nie do końca jest wyjaśniony mechanizm działania CP na płytki krwi. Badania Olasa i wsp. [25] dowodzą, iż CP może nasilać adhezję płytek krwi do kolagenu i fibryny, a towarzyszy temu aktywacja kinazy fosfatydylo-inozytolowej [26]. Nie wykazano natomiast wpływu CP na agregację płytek krwi świni w porównaniu z działaniem trombiny [27]. Doniesiono, że nowotworowy prokoagulant inaktywuje białko S, przez co obniża aktywność antykoagulacyjną białka C [16]. Uważa się, że nowotworowy prokoagulant może odgrywać istotną rolę w tworzeniu przerzutów ze względu na wywoływanie adhezji komórek nowotworowych do białek macierzy zewnątrzkomórkowej [24]. Gromadząca się na powierzchni komórek nowotworowych fibryna, powstała przez aktywację układu krzepnięcia przez CP, uniemożliwia dostęp do komórek guza przeciwciał i fagocytujących je leukocytów. Złogi fibryny stają się barierą mechaniczną dla komórek odpornościowych gospodarza oraz maskują ważne epitopy na antygenach komórek nowotworowych, co powoduje upośledzenie rozpoznania tych komórek jako obcych i utrudnia ich skuteczne niszczenie [28].

CP jako biochemiczny marker choroby nowotworowej

Obecność nowotworowego prokoagulanta CP stwierdzono w tkankach zmienionych nowotworowo. Nie stwierdzono aktywności tego enzymu w tkankach prawidłowych z wyjątkiem łożyska i owodni [27, 29, 30]. Liczne badania CP koncentrują się na możliwości wykorzystania pomiaru aktywności CP w surowicy krwi do wczesnego wykrycia choroby nowotworowej, oceny jej przebiegu i monitorowania leczenia [27, 30].

Mielicki i wsp. [22] w surowicy krwi szczurów z nabłoniakiem Guerin wykazali związek między stężeniem CP a masą guza. W okresie intensywnego wzrostu guza stężenie CP we krwi wzrastało, a w fazie terminalnej malało. Kożuszko i wsp. w raku przełyku, żołądka i jelita grubego wykazali zależność między aktywnością CP w homogenacie tkanek i surowicy krwi a stopniem klinicznego zaawansowania [31]. Ocena aktywności CP w surowicy krwi chorych z nowotworem może być wykorzystana w monitorowaniu leczenia chorych, czego dowodem są badania prowadzone u pacjentów z leczoną białaczką [32]. Donati i wsp. [32] badali aktywność CP w komórkach ANLL (*acute non-lymphoid leukemia*) pobranych przez aspirację szpiku kostnego. W badanym materiale stwierdzili oni wysoką aktywność CP w aktywnej fazie choroby. Poziom CP obniżał się wraz ze spadkiem ilości komórek nowotworowych w aspiratach szpiku kostnego. W badaniu nie stwierdzono obecności CP w czasie remisji. Odnotowano ponowne pojawienie się CP na 2 do 5 mies. przed nawrotem choroby. Stwierdzono, że radykalne usunięcie guza nowotworowego powoduje spadek aktywności CP u chorych z rakiem przełyku, żołądka, jelita grubego i płuca w okresie trzech miesięcy od zabiegu operacyjnego. Z kolei u pacjentów, którym nie usunięto całkowicie guza, zaobserwowano utrzymywanie się wysokiej aktywności tego enzymu [18, 33].

Tabela 2. Wpływ inhibitorów proteaz na aktywność nowotworowego prokoagulanta (CP) [7-9, 24]
Table 2. *Influence of protease inhibitors on activity of cancerous procoagulant (CP) [7-9, 24]*

Inhibitory proteaz silnie hamujące aktywność CP	Inhibitory proteaz słabo hamujące lub nie hamujące aktywność CP
jodoacetamid (IAA)	α_1-antytrypsyna
E-64	α_1-antychymotrypsyna
$HgCl_2$	α_2-makroglobulina
antypainaleupeptyna	antytrombina III/ heparyna
PMSF	DFP
2-winylopirydyna	CBZ-Val-Phe-H
ketony peptydylochlormetylowe	cystamina
ketony peptydylodiazometylowe	cystatyna
sole peptydylodimetylosulfoniowe	

W diagnostyce raka prostaty, w I stopniu zaawansowania klinicznego, jako marker stosuje się antygen swoisty stercza (PSA), którego czułość wynosi 58 proc., natomiast czułość CP w raku prostaty w I stopniu zaawansowania klinicznego, wynosi 81 proc. [20, 34].

Dotychczas w diagnostyce raka trzustki markerem nowotworowym z wyboru jest antygen (CA 19-9) towarzyszący nowotworom przewodu pokarmowego. Obecność niewielkich ilości markera (CA 19-9) stwierdzono w zdrowych przewodach trzustkowych i żółciowych, w gruczołach ślinowych oraz oskrzelowych, a mimo to znalazł on zastosowanie w diagnostyce raka przewodu pokarmowego: trzustki, pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych [35]. W raku trzustki czułość CA 19-9 dla wszystkich badanych przypadków wynosi 70 proc., a we wczesnych stadiach 67 proc. [36, 37], natomiast czułość CP dla wszystkich badanych przypadków osiąga 75 proc., a we wczesnych etapach prawie 100 proc. [20].

Na podstawie powyższych rozważań należy stwierdzić, iż CP może być wykorzystywany w diagnostyce onkologicznej jako marker biochemiczny wczesnych postaci nowotworów, bardziej czuły od innych obecnie stosowanych markerów. Podwyższona aktywność CP w nowotworach: narzą-

Tabela 3. Czas krzepnięcia krwi w nadmiarze czynnika X jako miara aktywności CP w surowicy chorych na raka: wątroby, trzustki, tarczycy i osób zdrowych [35, 42-44]
Table 3. *Coagulation time in an excess of coagulation factor X, as a measure of CP activity in serum of healthy persons and patients with cancers of liver, pancreas and thyroid [35, 42-44]*

Badany materiał	Czas krzepnięcia [s]	p	
surowica krwi	x	SD±	
osób zdrowych [35, 42-44]	ok. 294	ok. 17,1	–
chorych z rakiem wątroby [42, 43]	75,67	15,29	<0,001
chorych z rakiem trzustki [35, 42]	87,73	6,63	<0,001
chorych z rakiem tarczycy [44]	95,23	11,19	<0,001

dów płciowych wewnętrznych kobiet [38] i układu moczowego [19, 39] oraz raku: przełyku, żołądka, jelita grubego i białaczce limfatycznej [31, 32] sugeruje możliwość wykorzystania tego enzymu jako czułego markera obecności i monitorowania choroby nowotworowej, mimo jego małej swoistości narządowej.

Aktywność CP w przypadku nowotworów układu pokarmowego i raka tarczycy

Nowotwory przewodu pokarmowego i tarczycy są częstymi złośliwymi zmianami rozrostowymi, kwalifikowanymi do zabiegu operacyjnego. Decyzję o wykonaniu określonego rodzaju operacji poprzedza szereg badań onkologicznych, również badań laboratoryjnych markerów nowotworowych, potwierdzających wystąpienie zmiany nowotworowej.

Przykładem markera wykorzystywanego w diagnostyce nowotworów przewodu pokarmowego jest antygen kanceroembrionalny (CEA) produkowany przez komórki raka jelita grubego. Czułość CEA w raku jelita grubego jest bliska 72 proc. [40], podczas gdy czułość CP wynosi 76 proc. [20]. Wartość diagnostyczną CEA pomniejsza fakt występowania tego antygenu również w stanach nienowotworowych, takich jak zapalenie trzustki, kamica żółciowa, polipowatość jelita grubego czy zakażenie układu oddechowego [41]. Porównanie aktywności CP i katepsyny D oraz stężenia CEA i alfa-fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi wykazuje, że CP obok CEA może być wykorzystany w diagnostyce onkologicznej raka płuca i przełyku [41].

Badania przeprowadzone u pacjentów leczonych operacyjnie w I Klinice Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku wykazały znamiennie wyższą aktywność CP w surowicy krwi chorych z zmianami nowotworowymi, których nie poddano chemioterapii ani radioterapii, w porównaniu do osób zdrowych. Wzrost aktywności CP obserwowano w surowicy krwi chorych z przerzutowym rakiem gruczołowym wątroby (*adenocarcinoma*) w stopniu zaawansowania klinicznego pT3 lub pT4 [42, 43], raku trzustki [35, 42] i tarczycy [44] w porównaniu do aktywności w surowicy krwi osób zdrowych [35, 42–44] (tab. 3.), przy braku istotnych różnic aktywności CP w nowotworach poszczególnych narządów. Badanie aktywności CP wykonano metodą koagulacyjną (z podaniem w nadmiarze czynnika X osoczowego układu krzepnięcia krwi) i wyrażano ją czasem krzepnięcia w sekundach [45]. Badania innych autorów [33, 46] potwierdzają nasz wniosek, że CP nie daje możliwości różnicowania nowotworu ze względu na miejsce jego pochodzenia i że badanie aktywności CP może stanowić istotne uzupełnienie badań innych markerów (CEA, AFP, CA 19-9), wykorzystywanych w diagnostyce nowotworów przewodu pokarmowego. Właściwości CP sugerują możliwość wykorzystania go do badania przesiewowego, wykluczającego lub potwierdzającego obecność wczesnego stadium nowotworu.

Podsumowanie

Nowotworowy prokoagulant (CP) nie występuje w tkankach osób zdrowych, z wyjątkiem łożyska i owodni. CP aktywuje proces krzepnięcia w chorobie nowotworowej. Podwyższoną aktywność nowotworowego prokoagulanta (w porównaniu do zdrowych tkanek), stwierdza się w guzach nowotworowych i surowicy krwi chorych ze zmianami nowotworowymi. Oznaczanie CP ma dużą czułość i małą swoistość. CP może być markerem wykorzystanym do wykrywania i monitorowania choroby nowotworowej.

Piśmiennictwo

1. Gordon SG, Franks JJ, Lewis B. Cancer procoagulant: A factor X activating procoagulant from malignant tissue. Thromb Res 1975; 6: 127-37.
2. Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. Biochemistry 1985b; 24: 5558-67.
3. Falanga A, Gordon SG. Comparision of properties of cancer procoagulant and human amnion-chorion procoagulant. Biochim Biophys Acta 1985a; 831: 161-5.
4. Gordon SG, Mielicki WP. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. Blood Coagul Fibrinolysis 1997; 8: 73-86.
5. Mielicki WP, Gordon SG. Three-stage chromogenic assay for the analysis of activation properties of factor X by cancer procoagulant. Blood Coagul Fibrinolysis 1993; 4: 441-6.
6. Mielicki WP, Kozwich DL, Kramer LC, Gordon SG. Effect of divalent ions on the activity of cancer procoagulant. Arch Biochem Biophys 1994; 314 (1): 165-70.
7. Barrett AJ, Kembhavi AA, Brown MA, Kirschke H, Knight CG, Tamai M, Hanada K. L-trans-Epoxysuccinyl-leucylamido (4-guanidino) butane (E-64) and its analogues as inhibitors of cysteine proteinases including cathepsins B, H and L. Biochem J 1982; 201 (1): 189-98.
8. Falanga A, Shaw E, Donati MB, Consonni R, Barbui T, Gordon SG. Inhibition of cancer procoagulant by peptidyl diazomethyl ketones and peptidyl sulfonium salts. Thromb Res 1989; 54: 389-98.
9. Mielicki WP, Tagawa M, Gordon SG. New immunocapture enzyme (ICE) assay for quantification of cancer procoagulant activity: studies of inhibitors. Thromb Haemost 1994; 71: 456-60.
10. Roncaglioni MC, Bolognese Dalessandro AP, Casali B, Vermeer C, Donati MB. Gamma-glutamyl carboxylase activity in experimental tumor tissues: a biochemical basis of vitamin K dependence of cancer procoagulant. Haemostasis 1986; 16: 295-9.
11. Roncaglioni MC, Falanga AD, Alessandro AP, Alessio MG, Casali B, Donati MB. Evidence of warfarin-sensitive cancer procoagulant in V2 carcinoma. Haematologica 1989; 74: 143 – 147.
12. Hara Y, Steiner M, Baldini MG. Characterization of platelet aggregative activity of tumor cells. Cancer Res 1980; 40: 1217-22.
13. Maj S, Pawelski S. Współczesna diagnostyka i leczenie chorób krwi. Med Tour Press International. Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 1995.

14. Hillen HF. Thrombosis patients in cancer. Ann Oncol 2000; 11: 273-6.
15. Hara Y, Steiner M, Baldini MG. Characterization of platelet aggregative activaty of tumor cells. Cancer Res 1980; 40: 1217-22.
16. Uszyński N. Wytwarzanie substancji trombolitycznych przez nowotwory: czynnik TF i prokoagulant rakowy. Skutki patogenne. Ginekol Pol 2000; 71: 1287-90.
17. Gordon SG, Mourad AM. The site of activation of factor X by cancer procoagulant. Blood Coagul Fibrinolysis 1991; 2: 735-9.
18. 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 (Suppl 2): 104-5.
19. Szajda SD, Darewicz B, Kudelski J, Chlabicz M, Domel T, Chabielska E, Skrzydlewski Z. Aktywność nowotworowego prokoagulanta (CP) i katepsyny D w surowicy krwi chorych z rakiem pęcherza moczowego. Pol Merk Lek 2005; 18 (108): 651-53.
20. Kozwich DL, Kramer LC, Mielicki WP, Fotopoulos SS, Gordon SG. Application of cancer procoagulant as an early detection tumor marker. Cancer 1994; 74: 1367-76.
21. Rutkowski P, Chojnowski K, Tenderenda M, Mielicki WP. Ocena wybranych parametrów koagulacyjnych u chorych na nowotwory złośliwe w zależności od stopnia zaawansowania. Nowotwory 1999; 49: 411-5.
22. Mielicki WP, Wierzbicki R. CP in serum of rats during development of experimental epithelioma. Int J Cancer 1990; 45: 125-7.
23. Donati MB, Gambacorti-Passerini C, Casali B, Falanga A, Vannoti P, Fosati G, Semeraro N, Gordon SG. Cancer procoagulant in human tumor cells: evidence from melanoma patients. Cancer Res 1986; 46: 6471-74.
24. Kamocka M, Mielicki W. Nowotworowy prokoagulant: charakterystyka biochemiczna oraz wpływ na rozwój choroby nowotworowej. Post Biochem 2003; 49: 168-74.
25. Olas B, Mielicki WP, Wachowicz B, Krajewski T. Cancer procoagulant stimulates platelet adhesion. Thromb Res 1999; 94: 199-203.
26. Olas B, Wachowicz B, Mielicki WP. Role of phosphoinositide 3-kinase in adhesion of platelets to fibrinogen stimulated by cancer procoagulant. Platelets 2001; 12 (7): 431-5.
27. Olas B, Wachowicz B, Mielicki WP. Cancer procoagulant and blood platelet activation. Cancer Lett 2001; 169: 165-71.
28. Wojtukiewicz M. Z, Rucińska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory: implikacje kliniczne. Nowotwory 1999; 49 (4): 381-91.
29. Mielicki WP. Biochemistry of cancer procoagulant. Haemostasis 2001; 31 (Suppl 1): 8-10.
30. Szajda SD, Darewicz B, Gorzel M, Zalewska B, Skrzydlewski Z, Kudelski J, Domel T. Nowotworowy prokoagulant (CP). Przegląd Lekarski 2005; 62 (3): 169-72.
31. Kożuszko B, Skrzydlweski Z, Sulkowska M, Snarska J, Kozłowski M, Skrzydlewska E, Zalewski B. Aktywność prokoagulanta nowotworowego w przypadkach raka przełyku, żołądka i jelita grubego z uwzględnieniem stopnia klinicznego zaawansowania i typu histologicznego nowotworu. Pol Merkuriusz Lek 2001; 11: 218-20.
32. Donati MB, Falanga A, Consonni R, Alessio MG, Bassan R, Buelli M, Borin L, Catani L, Pogliani E, Gugliotta L. Cancer procoagulant in acute non lymphoid leukemia: relationship of enzyme detection to disease activity. Thromb Haemost 1990; 64: 11-6.
33. Rucińska M, Furman M, Skrzydlewski Z, Zaremba E. Activity of cancer procoagulant (CP) in serum of patients with cancer of lung, breast, oesophagus and colorectum. Acta Biochim Pol 1997a; 44: 109-12.
34. Adamsom AS, Luckert P, Pollard M, Snelly ME, Amirkhosrav I, Francis JL. Procoagulant activity may be a marker of the malignant phenotype in experimental prostate cancer. Br J Cancer. 1994; 69: 286-90.
35. Szajda SD, Snarska J, Chlabicz M, Mroczko B, Skrzydlewski Z. Ocena przydatności badania niektórych markerów nowotworowych w diagnostyce raka trzustki. Współczesna Onkologia 2004; 8 (7): 338-41.
36. Bates JH. The value of carcinoembryonic antygen measurement in clinical practice. Ann Clin Biochem 1984; 21: 231-8.
37. Haglund C, Roberts PJ, Krursula P. Evaluation of CA-19.9 as a serum tumor marker in pancreatic cancer. Br J Cancer 1986; 53: 197-202.
38. Szajda SD, Jóźwik M, Jóźwik M, Zalewska B, Panek G, Sulkowski S, Skrzydlewski Z. Aktywność prokoagulanta nowotworowego w surowicy krwi oraz w tkankach nowotworowych kobiet z rakiem szyjki macicy i rakiem trzonu macicy. Ginekologia Polska 2004; 9: 705-12.
39. Szajda SD, Darewicz B, Kudelski J, Werel T, Zwierz K, Skrzydlewski Z, Gabrylewski W. Ocena przydatności badania aktywności nowotworowego prokoagulanta (CP), w diagnostyce onkologicznej układu moczowego. Polski Merkuriusz Lekarski 2005; 19,112: 5-8.
40. Fath RBJr, Wenarver SJ. Early diagnosis of colorectal cancer. Ann Rev Med 1983; 34: 501-17.
41. Szajda SD, Kiluk M, Wiśniewski R, Skrzydlewski Z. Wartość diagnostyczna markerów nowotworowych: CEA, AFO, katepsyny D i prokoagulanta nowotworowego (CP) w przypadkach raka płuca i przełyku. Współczesna Onkologia 2002; 6 (1): 9-11.
42. Snarska J, Szajda S, Skrzydlewski Z, Kożuszko B. Ocena wartości diagnostycznej prokoagulanta nowotworowego w przypadkach raka trzustki, wątroby i jajnika. Pol Merk Lek. 2003; 15 (86): 123-4.
43. Snarska J, Szajda SD, Puchalski Z, Szmitowski M, Chabielska E, Kamiński F, Zwierz P, Zwierz K. Usefulness of examination of some tumor markers in diagnostics of liver cancer. Hepato-Gastroenterology 2005 – praca przyjęta do druku.
44. Snarska J, Szajda SD, Knaś M, Mroczko B, Borzym-Kluczyk M, Kamiński F, Zwierz P, Zwierz K. Zastosowanie badania aktywności nowotworowego prokoagulanta (CP), stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) w różnicowaniu zmian guzowatych tarczycy. Wiadomości Lekarskie 2005 – praca przyjęta do druku.
45. Gordon SG, Benson B. Analysis of serum cancer procoagulant activity and its potential as a tumor marker. Thromb Res 1989; 56: 431-40.
46. Kożuszko B, Skrzydlewski Z, Famulski W, Szajda S. Wartość diagnostyczna aktywności prokoagulanta nowotworowego w przypadkach raka jelita grubego. Pol Merk Lek. 2000; 8 (45): 127-8.

Adres do korespondencji

dr hab. med. Jadwiga Snarska
I Klinika Chirurgii Ogólnej i Endokrynologicznej
Akademia Medyczna
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A
15-276 Białystok
tel. +48 85 746 82 78
faks +48 85 746 86 20, +48 85 746 82 79
e-mail: s1n2a3@poczta.onet.pl