

Kinaza pirogronianowa guza (tumor M2-PK): marker nowotworowy i jego kliniczne zastosowania w nowotworach przewodu pokarmowego

Philip D. Hardt i Nils Ewald¹

¹Autor do korespondencji Trzeci Wydział Lekarski i Poliklinika, Szpital Uniwersytecki Giessen i Marburg, Giessen, Rodthohl 6, D-35392 Giessen, Niemcy Tel.: +49 641 994 2751 Fax : +49 641 994 2759 nils.ewald@innere.med.uni-giessen.de.

Expert Rev. Mol. Diagn. 8(5), 579-585 (2008)

Mnożące się komórki nowotworowe wydzielają dimerowy izoenzym kinazy pirogronianowej nazwany kinazą pirogronianową M2 guza. W ostatnich kilku latach wiele uwagi poświęcono temu nowemu markerowi nowotworowemu, który może być wykryty w osoczu oraz w kale. W porównaniu z markerami nowotworowymi o już ugruntowanym zastosowaniu, M2-PK guza w osoczu odznacza się co najmniej porównywalną czułością w raku trzustki, żołądka, przełyku, jelita grubego oraz raku przewodów żółciowych. W połączeniu z markerami już stosowanymi, marker M2-PK w badaniu osocza jest użytecznym narzędziem do diagnozowania i kontroli nowotworów przewodu pokarmowego. W przypadku raka jelita grubego, badanie M2-PK guza w osoczu charakteryzuje się wyższą czułością aniżeli marker CEA. Badanie zawartości markera M2-PK guza w kale ma cechy dobrego, nieinwazyjnego parametru przesiewowego dla raka jelita grubego (RJG) o czułości wg doniesień wynoszącej od 68,8 do 91,0% oraz swoistości rzędu 71,9–100%. Do celów badań przesiewowych w kierunku RJG jest to lepsze badanie niż oznaczanie krwi utajonej w stolcu. Z uwagi na to, że jest skuteczne, łatwe i raczej niekosztowne, badanie M2-PK guza kale zalecane jest do szeroko zakrojonych badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: colorectal carcinoma – rak jelita grubego (RJG) • gastrointestinal malignancy – nowotwór przewodu pokarmowego • tumor M2 pyruvate kinase – kinaza pirogronianowa M2 guza • tumor marker – marker nowotworowy • tumor screening – badania przesiewowe na obecność guza/nowotworu

W ostatnich kilku latach wiele uwagi poświęcono nowemu biomarkerowi jakim jest kinaza pirogronianowa M2 guza (tumor M2-PK). M2-PK guza odzwierciedla metaboliczny stan guzów i nie jest powiązana z żadnym szczególnym rodzajem komórek ani z żadnym konkretnym organem. Istnieją wiarygodne dowody kliniczne potwierdzające możliwość zastosowania tego parametru w różnych typach nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego, jak również w nowotworach płuca, nerek, czerniaku i innych guzach litych. M2-PK guza może być oznaczany w osoczu oraz w kale. W szczególności jego oznaczenie w kale, stosowane jako parametr przesiewowy w kierunku raka jelita grubego, cieszy się ostatnio dużym zainteresowaniem i toczą się na jego temat gorące polemiki.

Zamieszczony poniżej raport specjalny skupia się na tym nowym markerze nowotworowym i możliwości jego klinicznego zastosowania w nowotworach złośliwych przewodu pokarmowego.

Patofizjologia

Metabolizm komórek rakowych (oraz innych mnożących się komórek) znacząco różni się od normalnego metabolizmu komórkowego. Oprócz innych charakterystycznych zmian nowotworowych, komórki rakowe charakteryzują

się zwiększoną glikolizą i intensywniejszym rozkładem glutaminy, z jednoczesną redukcją glukoneogenezy. Zjawisko to zaobserwowano we wszystkich zbadanych dotychczas tkankach nowotworowych [1–3]. Zwiększone tempo glikolizy jest ważne dla komórek nowotworowych z kilku powodów: możliwe jest dostarczenie energii bez konsumpcji tlenu, a produkty pośrednie glikolizy są wykorzystywane jako związki prekursorowe do syntezy materiału budulcowego komórek, tj. nukleotydów, aminokwasów, fosfolipidów i trójglicerydów. Regulacja tych zmian metabolicznych zależy od konstelacji izoenzymów kinazy pirogronianowej. Specyficzne tkankowo izoenzymy, takie jak L-PK w wątrobie oraz M1-PK w mózgu znikają, a wydziela się M2-PK [1–6]. Odmienne niż wszelkie inne izoenzymy kinazy pirogronianowej, które zawsze występują w formie tetrameru, M2-PK może wystąpić w formie czterocząłkowej z wysokim powinowactwem do fosfoenolpirogronianu, lecz również w formie dimerowej z niskim powinowactwem do fosfoenolpirogronianu. Stosunek tetramero-dimerowy w M2-PK kontrolowany jest przez onkoproteiny i półprodukty metaboliczne. W komórkach złośliwych forma dimerowa dominuje i została nazwana mianem M2-PK guza [1,3,7,8].

W namnażających się komórkach od stosunku M2-PK tetrameru do dimeru zależy czy związki węglowe glukozy

zostają rozłożone do mleczanu w produkcji energii, czy ukierunkowane na procesy syntezy. W związku z powyższym, stężenie białka M2-PK w tkankach nowotworowych jest znacznie wyższe niż w tkankach niezmiennych.

Kilka lat temu postawiona została hipoteza, mówiąca o możliwości oznaczania podwyższonego poziomu enzymu w krwi i/lub kale pacjentów z nowotworami złośliwymi.

Zastosowanie oznaczenia M2-PK guza w osoczu

Podwyższone poziomy wszystkich dotychczas opisanych markerów nowotworowych mogą być spowodowane również stanami niezłośliwymi, przykładowo przewlekłym stanem zapalnym. M2-PK guza jest parametrem metabolicznym charakterystycznym dla procesu proliferacji. Jego poziom może być również podwyższony w chronicznych bądź ostrych stanach zapalnych z uwagi na wzrost aktywności i liczby leukocytów. Podwyższone poziomy M2-PK guza niespowodowane nowotworem złośliwym są wykrywane w szczególności w chorobach reumatycznych [9, 10], nefropatii cukrzycowej [11], przewlekłych chorobach serca [12], nieswoistych zapaleniach jelit (IBD) [13], ostrym i przewlekłym zapaleniu trzustki [14], posocznicy i urazach wielonarządowych [15]. Przy interpretacji wyników badania fakty te zawsze należy mieć na uwadze.

W diagnozowaniu i/lub monitorowaniu nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego stosuje się już całkiem sporą liczbę markerów (CEA, CA 19-9, AFP, SCC, CA 72-4). Nie powinny być one wykorzystywane jako parametry przesiewowe dla chorób nowotworowych z uwagi na niską swoistość (za wyjątkiem AFP u pacjentów z marskością wątroby). Nowe markery nowotworowe, takie jak M2-PK guza, muszą najpierw dowieść swojej równie dobrej bądź wyższej przydatności zanim będą mogły być przyjęte jako nowa opcja diagnostyczna.

Rak trzustki (EDTA-osocze)

Obserwacje Oremka i wsp. w roku 1997 dostarczają pierwszych dowodów na to, że badanie M2-PK guza w osoczu mogłoby mieć kliniczną przydatność w wykrywaniu nowotworów przewodu pokarmowego. W porównaniu ze standardowo wykorzystywanym markerem nowotworowym CA 19-9, M2-PK typu guzowego wykazał podobną czułość i swoistość diagnostyczną (71 vs. 68%) w wykrywaniu raka trzustki [16].

Dane te zyskały potwierdzenie w badaniach Cerewenki i wsp. w roku 1999. Zdołali oni wykazać, że poziomy M2-PK guza korelują z wystąpieniem przerzutu. Tego nie zaobserwowano w przypadku CA 19-9 ani CEA [17]. Jednakże istnieją też doniesienia innych grup badawczych, które były w stanie wykryć nieco lepsze wyniki CA 19-9 w porównaniu z M2-PK guza.

Metaanaliza porównawcza z lat 1956–2006 opublikowana niedawno przez Kumara i wsp. wykazała porównywalne czułości CA 19-9 oraz M2-PK guza. Wykazano czułość diagnostyczną rzędu 60% przy swoistości 95% [18].

Interesującą opcją mogłoby zatem być połączenie obu markerów nowotworowych, co prowadzi do znacznego wzrostu czułości (z 73/85% aż do 96%) bez utraty swoistości, wg danych zebranych przez Schulze i wsp. [19].

W przypadku innych markerów nowotworowych takich jak CA 19-9, podwyższone poziomy są wykrywane również w łagodnych chorobach trzustki.

Konkludując, w raku trzustki ani marker M2-PK guza ani CA 19-9 nie powinny być wykonywane oddzielnie w badaniach przesiewowych pierwszego rzutu, lecz mogą stanowić użyteczne narzędzia diagnostyczne w połączeniu np. z wynikami badań obrazowych. Kombinacja obydwu parametrów mogłaby stanowić interesującą opcję dla badań przesiewowych pierwszego rzutu.

Nowotwór żołądka (EDTA-osocze)

Dla raka żołądka nie ustalono dotychczas żadnych wiarygodnych markerów nowotworowych. W użyciu jest CA 72-4 o czułości diagnostycznej w zakresie pomiędzy 30% a 80% zależnie od stadium rozwoju nowotworu. CA 19-9 oraz CEA są stosowane jako dodatkowe parametry i charakteryzują się niewielką czułością.

W roku 2000 udało się nam wykazać znacznie lepszą czułość diagnostyczną M2-PK guza w porównaniu z używanymi powszechnie markerami CA 19-9, CEA i CA 72-4 [13]. Wyniki te zostały potwierdzone w retrospektywnym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Schulze i wsp., który opisał wyraźnie wyższą czułość w diagnozowaniu nowotworu żołądka w przypadku obecności przerzutu (M2-PK: 71% wobec CA 72-4: 57%, CA 19-9: 54% i CEA 39%) oraz bez przerzutu (63% wobec CA 72-4: 25%, CA 19-9: 31% i CEA: 12%) [19]. Prospektywne badanie kliniczne przeprowadzone przez Schneidera i wsp. było w stanie wykazać praktycznie identyczne wyniki M2-PK guza oraz CA 72-4 (57,0 wobec 60,7%) [20]. Jednakże oba te markery były wyraźnie lepsze niż CA 19-9 (45,5%) oraz CEA (23,8%).

Publikacje azjatyckich grup badawczych, gdzie nowotwór żołądka występuje znacznie częściej aniżeli w krajach zachodnich również podają zbliżone czułości diagnostyczne. Koreańskie badanie 73 pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego przeprowadzone przez Kim i wsp. podaje czułość diagnostyczną rzędu 62,2% dla M2-PK guza [21]. W chińskim badaniu obejmującym 54 pacjentów z rakiem żołądka, Zhang i wsp. donoszą o czułości diagnostycznej wynoszącej 50,5% w porównaniu z wartością 35,4% dla CA 72-4. Bez względu na poziomy M2-PK guza korelowały ze stadium nowotworu oraz obecnością przerzutu [22].

Metaanaliza Kumara i wsp. podaje, że czułość markera M2-PK guza w nowotworach żołądka i przełyku wynosi

62,1%, swoistość 89,0%, dodatnia wartość predykcyjna 88,0%, a ujemna wartość predykcyjna 64,0% [23].

Reasumując, należy stwierdzić, że pomiar M2-PK guza w osoczu oraz CA 72-4 wydają się dawać przynajmniej jednakowe rezultaty. Tym niemniej kombinacja tych dwóch markerów nowotworowych mogłaby zaferować dalsze korzyści w diagnozowaniu raka żołądka. Żaden z markerów nie powinien być stosowany jako parametr przesiewowy pierwszego rzutu dla raka żołądka.

Nowotwór przełyku (EDTA-osocze)

Występowanie nowotworu przełyku w krajach zachodnich jest niskie w porównaniu z innymi typami nowotworów. Jednak niektóre kraje, takie jak Chiny, wciąż podają raka przełyku jako pospolity typ nowotworu. Większość nowotworów przełyku to łuskowate komórki rakowe. Dlatego markerem nowotworowym przy raku przełyku ma być SCC. Jednakże ten marker nie charakteryzuje się wyraźną przydatnością kliniczną i jest stosowany wyłącznie w badaniach kontrolnych nowotworu przełyku. Jego czułość wg doniesień to od 0–27% (stadium I) do 45–50% (stadium IV) [24].

Dane dotyczące wykorzystania markera M2-PK guza w raku przełyku są raczej skąpe. Istnieją badania donoszące o czułości diagnostycznej rzędu 55–60% [13, 19, 20], jednak bezpośrednie porównanie z SCC nie jest dostępne. Porównano efekty diagnostyczne M2-PK guza z efektami uzyskiwanymi przy pomocy CEA (przewaga M2-PK), CA 19-9 (przewaga M2-PK) oraz CA 72-4 (równa skuteczność wykrywania), jednakże brak jest szczegółowych informacji odnośnie histologii i stadium nowotworu [19,20].

Reasumując, nie można przedstawić istotnych danych na temat wykorzystania markera M2-PK guza w nowotworach przełyku. Z braku innych, godnych zaufania parametrów można jednak rozważyć jego wykorzystanie. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań.

Rak przewodów żółciowych (EDTA-osocze)

Dane z piśmiennictwa podają czułość diagnostyczną w granicach 55%–79% dla ustalonego markera nowotworowego CA 19-9. Odnośnie markera 72-4 donosi się o czułości diagnostycznej pomiędzy 35 a 52% [25,26]. Do chwili obecnej istnieje bardzo niewiele danych dotyczących wykorzystania markera M2-PK guza w raku przewodów żółciowych Kim i wsp. podają czułość diagnostyczną rzędu 75% [21]. Goonetilleke i in. określają jego czułość w raku okolicy okołobrodawkowej w granicach 66%, a swoistość 58%. W tym badaniu podwyższone poziomy M2-PK guza dodatkowo silnie korelowały z późniejszym ustaleniem słabo zróżnicowanego nowotworu i/lub choroby przerzutowej i przewidywanego przeżycia [27].

Rak jelita grubego (EDTA-osocze)

W roku 2000 nasza grupa badawcza zdołała wykazać równą czułość markera M2-PK guza i powszechnie stosowanego markera nowotworowego CEA do wykrywania RJG [13]. Retrospektywna analiza 163 pacjentów przeprowadzona przez Schulze i wsp. wykazała wyższość M2-PK guza w porównaniu z CEA (czułość 50% vs 42%). Jednakże przy analizowaniu podgrup pacjentów cierpiących na RJG z przerzutami i bez przerzutów CEA okazał się lepszym markerem w przypadkach RJG z przerzutami (72% vs 54%), podczas gdy M2-PK typu guzowego przyniósł lepsze wyniki w przypadkach RJG bez stwierdzenia przerzutu (48% vs 34%) [19]. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, kombinacja obydwu markerów wydaje się być interesującą opcją, poprawiającą czułość aż do 67%.

Badanie prospektywne przeprowadzone przez Schneidera i Schulze na populacji 250 pacjentów wykazało czułość 47,8% dla M2-PK, 33,6% dla CEA i 30,4% dla CA 19-9. Badanie to udowodniło ponadto wyższość markera M2-PK guza w stadium choroby bez przerzutów, podczas gdy w stadiach przerzutowych wykazano czułość na równym poziomie [20].

Kim i wsp. zdołali wykazać czułość sięgającą 66,7% dla M2-PK oraz 86,2% dla kombinacji M2-PK z CEA [21].

Badanie Zhang i wsp. wykazało wyraźną korelację pomiędzy stadiami nowotworu wg klasyfikacji Dukesa, a poziomami M2-PK guza w osoczu. Doniesiono o czułości rzędu 68,5% dla M2-PK oraz 43,1% dla CEA. [22].

Kolejne dane pochodzą od Pinedo i wsp., którzy wykazali diagnostyczną wyższość M2-PK w porównaniu z CEA czy CA 19-9 (82,1% w porównaniu z 64,1% dla CEA i 46,2% dla CA 19-9) [28].

Metaanaliza Kumara i wsp. ustala czułość, swoistość, dodatnią wartość predykcyjną i ujemną wartość predykcyjną markera M2-PK typu guzowego odpowiednio jako 57,3%, 89%, 85,7% i 64,8% [23].

Reasumując, w porównaniu z powszechnie stosowanym markerem CEA, M2-PK guza wydaje się doskonalszy w diagnozowaniu raka jelita grubego, w szczególności w stadium choroby bez przerzutów. Połączenie M2-PK guza i CEA mogłoby jeszcze poprawić czułość diagnostyczną. Jednakże żaden z tych markerów nie może być rekomendowany do badań przesiewowych pierwszego rzutu.

Streszczenie zastosowania badania M2-PK w osoczu

W porównaniu z powszechnie stosowanymi markerami nowotworowymi udowodniono, że M2-PK guza ma przynajmniej porównywalną czułość w diagnozowaniu raka trzustki, żołądka, przełyku, jelita grubego i przewodów żółciowych. Tym niemniej żaden ze znanych markerów nowotworów przewodu pokarmowego nie może być

stosowany jako standardowy laboratoryjny parametr przesiewowy z uwagi na niską czułość i swoistość (wyjątek: AFP u pacjentów z marskością wątroby). Mogą być one wykorzystywane jedynie w obserwacji kontrolnej chorób

Badania przesiewowe w kierunku nowotworów jelita grubego

Jak wcześniej opisano, obecność markera M2-PK guza w kale można ustalić za pomocą badania immunoenzymatycznego

Tabela 1. Obecnie dostępne badania dotyczące zastosowania M2-PK guza w kale jako narzędzia przesiewowego do badań w kierunku RJG.

Autor (rok)	Typ badania (liczba)	Pacjenci	Raportowana czułość dla RJG (%)	Raportowana swoistość dla RJG (%)	Numer pozycji w bibliografii
Hardt PD i in. (2003)	Jednośrodkowe retrospektywne	78	68,8 (gruczolaki: 50)	98,0 (populacja ogólna)	[31]
Hardt PD i in. (2004)	Wieloośrodkowe retrospektywne	204	73,3	78,8 (kontrolowani endoskopowo)	[31]
Naumann M i in. (2004)	Wieloośrodkowe prospektywne	232	85,2 (gruczolaki: 45,8; >1cm 61,5)	65,3 (kontrolowani endoskopowo)	[33]
Vogel T i in. (2005)	Wieloośrodkowe prospektywne	138	77,3 (gruczolaki: 47,6)	71,9 (kontrolowani endoskopowo)	[34]
Koss K i in. (2005)	Jednośrodkowe prospektywne	45	87,5 (gruczolaki: 37,5; >1cm 60,0)	100,0 (kontrolowani endoskopowo)	[35]
Tonus C i in. (2006)	Wieloośrodkowe retrospektywne	96	77,8	92,9 (kontrolowani endoskopowo)	[36]
Shastri YM i in. (2006)	Wieloośrodkowe prospektywne	317	81,1 (gruczolaki: 25,8; >1cm 20,0)	71,1 (kontrolowani endoskopowo)	[37]
Mulder SA i in. (2007)	Jednośrodkowe retrospektywne	181	85,0 (gruczolaki: 28,0)	90,0 (kontrolowani endoskopowo)	[38]
Haug U i in. (2007)	Retrospektywne	982	85,0	79,0 (populacja ogólna)	[39]
Koss K i in. (2008)	Jednośrodkowe retrospektywne	55	91,0 (gruczolaki: 20,0; > 1cm 60,0)	92,0 (populacja ogólna)	[40]
Łącznie			68,8–91,0 (gruczolaki: 20-61)	71,9–100	

RJG – rak jelita grubego

nowotworowych. Interesującą opcją mogłoby być łączenie dwóch lub większej liczby markerów nowotworowych w celu poprawy czułości testu, zgodnie z ostatnimi doniesieniami [29].

W raku jelita grubego marker M2-PK guza okazuje się rozwiązaniem przyszłościowym w stosunku do CEA i posiada udowodnioną przydatność kliniczną. Marker ten mógłby więc być stosowany jako alternatywna metoda kontroli pacjentów z nowotworami jelita grubego.

Zastosowania badania M2-PK w kale

W 2003 roku po raz pierwszy zaproponowaliśmy zmierzenie tego enzymu w kale w celu diagnostyki nowotworów przewodu pokarmowego. Wprowadzono laboratoryjne metody badania obecności i określenia ilościowego stężenia markera w kale pacjentów ze zdiagnozowanymi różnymi typami nowotworów przewodu pokarmowego, głównie raka jelita grubego.

W międzyczasie kilka grup badawczych przeprowadziło badania na temat zastosowania M2-PK guza jako markera dla raka jelita grubego.

M2-PK-ELISA. Obecnie stosowane metody badań przesiewowych w kierunku RJG to kolonoskopia przesiewowa (np. w Niemczech), sigmoidoskopia oraz badanie FOBT [test na krew utajoną w kale]. Techniki endoskopowe odnoszą umiarkowane sukcesy z uwagi na słabą akceptację w społeczeństwie. Badanie przesiewowe za pomocą FOBT to obecnie jedyna metoda, dla której udowodniono zmniejszenie śmiertelności w badaniach na dużych populacjach. Ponadto diagnostyczna przydatność FOBT ostatnimi czasy wzrosła z powodu zastosowania immunologicznych testów na krew utajoną w kale [30].

Tym niemniej, swoistość wciąż wydaje się raczej niska w porównaniu z danymi opublikowanymi dla markera M2-PK guza w kale. Z tego względu badanie poziomu M2-PK w kale jako metoda badań przesiewowych w kierunku RJG wydaje się interesującym pomysłem.

Dotychczas wykonano kilka badań retrospektywnych i prospektywnych dotyczących wykorzystania M2-PK guza w kale w badaniach przesiewowych w kierunku RJG [31–40]. Przegląd dostępnych badań zawiera TABELA 1. Reasumując, wszelkie dostępne badania wykazują celowość zastosowania M2-PK typu guzowego w badaniach przesiewowych RJG, o ogólnej czułości wynoszącej od 68,8 do 91,0% oraz ogólnej swoistości od 71,9 do 100%.

Część badań obejmowała pacjentów z niespecyficznymi dolegliwościami przewodu pokarmowego (wskazanie do kolonoskopii) jako grupę kontrolną. Wiadomo jest, że pacjenci objawowi bądź pacjenci z rozpoznanymi nieswoistymi zapaleniami jelit (IBD) mogą wykazywać podwyższone poziomy M2-PK guza. Te grupy pacjentów nie stanowią normalnej populacji do badań przesiewowych i rutynowo pozostają pod kontrolą endoskopową. Można ich więc nie kwalifikować do grup kontrolnych w badaniach klinicznych. Badania obejmujące pacjentów objawowych mogłyby dać mylące wyniki odnośnie czułości, swoistości oraz dodatniej i ujemnej wartości predykcyjnej danego markera i dlatego też winny być interpretowane z pewną dozą ostrożności. W szczególności odnosi się to do badań Neumanna i wsp. [33] oraz Shastri i wsp. [37], w których pacjenci objawowi z np. zmianami zapalnymi, znajdowali się w grupie kontrolnej osób uznawanych za zdrowe.

Badania nie obarczone tym błędem (grupa kontrolna składająca się pacjentów bez zmian zdiagnozowanych w kolonoskopii, np. Hardt i wsp. [31,32], Koss i wsp. [35], Tonus i wsp. [36]) z pewnością obrazują bardziej realistyczną sytuację.

Istnieją ponadto badania oceniające wyniki M2-PK guza u pacjentów z gruczolakami. Donoszono o czułościach w zakresie pomiędzy 25,8 a 61,5% w zależności od rozmiaru gruczolaka. Dlatego też oznaczenie ilościowe M2-PK guza w kale mogłoby być wykorzystywane w diagnostyce większych gruczolaków.

Ponadto wykazaliśmy wyraźną korelację pomiędzy poziomami markera M2-PK guza w kale a stadium nowotworu wg klasyfikacji Duke'a [32]. Wyniki te uzyskały potwierdzenie w badaniach Tonus i wsp. oraz Koss i wsp., którzy również donoszą o wyraźnej korelacji pomiędzy stadium guza a poziomem M2-PK w kale [36,40].

Dodatkowo w badaniach Kossa i wsp. zaobserwowana redukcja poziomu M2-PK powiązana była z pomyślnym przebiegiem interwencji chirurgicznej [35,40].

Obecnie jako nieinwazyjny parametr przesiewowy dla RJG najczęściej wykorzystywany jest test FOBT. Jednakże FOBT wydaje się być testem o ograniczonej czułości, według doniesień rzędu 40% dla RJG oraz poniżej 20% dla większych gruczolaków [41,42]. Pomimo poprawy przydatności diagnostycznej testu FOBT uzyskanej dzięki zastosowaniu metod immunologicznych (FOBT immunologiczny), głównym jego ograniczeniem pozostaje fakt, że wiele nowotworów nie krwawi w ogóle bądź krwawi jedynie okresowo [43, 44]. Ograniczenia metody FOBT są również wykazane w wielu badaniach klinicznych (Dania, Wielka Brytania, USA) [45–49]. W analizach tych dzięki zastosowaniu FOBT wykazano redukcję śmiertelności o ok. 18-33% z powodu RJG w okresie obserwacji, wynoszącym od 10 do 18 lat. Niestety, nigdy nie przeprowadzono randomizowanej próby klinicznej porównującej skuteczność FOBT oraz markera M2-PK guza w kale

w badaniach przesiewowych w kierunku RJG. W świetle obecnej wiedzy można jednak przypuszczać że poziom czułości i swoistości testu M2-PK guza w kale musi przewyższać te parametry dla FOBT.

Inną dostępną nieinwazyjną metodą skринingową dla RJG jest badanie zmian genetycznych takich jak np. K-ras, p53, APC, MSI, „długie DNA”, itd. Szczególnie obiecujące wydaje się badanie w kierunku wieloczynnikowych zaburzeń genetycznych, przy raportowanej czułości rzędu 63–100% [50]. Jednak głównymi ograniczeniami tej metody przesiewowej są jej wysokie koszty, czasochłonny i pracochłonny sposób przygotowania próbki, a także bardzo ograniczony czas transportu i przechowywania kału.

Podsumowanie informacji o zastosowaniu badania M2-PK guza w kale

M2-PK guza wydaje się być obecnie dobrą, nieinwazyjną opcją w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego o raportowanej czułości pomiędzy 68,8 a 91,0% oraz całościowej swoistości w zakresie od 71,9 do 100%.

Test można byłoby również stosować do wykrywania większych gruczolaków, jednakże jego czułość w tym przypadku jest niższa (20–61% zależnie od rozmiaru) niż odnośnie RJG.

Metoda ta nie powinna być stosowana do badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego u pacjentów z IBD, jako że fałszywych wyników dodatnich można się spodziewać aż w 90% przypadków. Jednakże pacjenci z IBD poddawani są standardowej kontroli endoskopowej. Dlatego też podwyższenie poziomu markera M2-PK guza u pacjentów z IBD nie jest ograniczeniem do stosowania tego wskaźnika w badaniach przesiewowych populacji ogólnej.

Zastosowanie badania zawartości M2-PK guza w kale można wykorzystać do badań przesiewowych populacji na dużą skalę. Według obecnie dostępnych danych zastosowanie M2-PK guza jest lepsze niż stosowanie testu FOBT.

Komentarz eksperta

Kolonoskopia wydaje się być dzisiaj najczulszą i najbardziej swoistą metodą badań przesiewowych w kierunku RJG. Akceptacja tej metody przez ogół pacjentów jest bardzo niska (<10% uczestnictwa), choć możliwość jej przeprowadzenia została wprowadzona w niemieckiej służbie zdrowia w 2002 roku. Dlatego też pilnie potrzebujemy innych strategii skринingowych. Według obecnych badań dotyczących markera M2-PK guza, zalecamy wykorzystanie badania jego zawartości jako testu przesiewowego dla ogółu populacji. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu powinni poddać się zabiegowi kolonoskopii.

Co się tyczy procedury testowej, skuteczności i kosztów, badanie M2-PK guza w kale wydaje się przewyższać inne nieinwazyjne testy przesiewowe.

Badanie M2-PK guza w kale jest doskonalsze pod względem skuteczności niż obecnie stosowany test FOBT. Podczas gdy metoda gwajakolowa FOBT jest z pewnością mniej kosztowna niż oznaczanie M2-PK w kale, koszty doskonalszego testu immunologicznego FOBT są porównywalne. Badanie obecności zmian genetycznych w kale jest opcją interesującą, jednakże wyraźnie mniej korzystną niż M2-PK guza pod względem procedury i kosztów. Badanie poziomu markera M2-PK guza w kale wydaje się oferować możliwość przeprowadzenia szeroko zakrojonych badań przesiewowych populacji. Z niecierpliwością oczekuje się na przeprowadzenie długoterminowych badań prospektywnych porównujących parametry badania M2-PK guza w kale, FOBT i badań genetycznych.

Ustalenie zawartości markera M2-PK w osoczu, w kontroli nowotworów trzustki, przewodów żółciowych, przełyku, jelita grubego czy żołądka wydaje się metodą co najmniej równorzędną z powszechnie wykorzystywanymi markerami nowotworowymi. Jednakże kompilacja badania M2-PK w osoczu z innymi ustalonymi już markerami nowotworowymi wzmocni jeszcze czułość diagnostyczną i z pewnością stanowi interesującą opcję na przyszłość.

Badanie M2-PK guza w osoczu w badaniach kontrolnych RJG wydaje się nieco lepsze niż CEA, jednak jak to już wcześniej wspomniano, kombinacja tych dwóch markerów umożliwi zwiększenie czułości diagnostycznej i stanowi interesującą perspektywę.

Perspektywa pięcioletnia

W oparciu o bieżące dane należy spodziewać się, że test M2-PK guza zaakceptowany zostanie jako element wstępnej selekcji kandydatów do kolonoskopii w badaniach w kierunku RJG na dużą skalę, z uwagi na to, że jest skuteczny, prosty do przeprowadzenia, nieinwazyjny i stosunkowo niedrogi w porównaniu z innymi zalecanymi parametrami przesiewowymi (np. badaniami genetycznymi). Zaznaczyć należy jednak, że analiza genetycznych zmian, specyficznych dla nowotworów może stanowić interesującą metodę równoległą. Dotychczas ograniczeniem dla tej metody był jej wysoki koszt i bardzo krótki czas przydatności próbek kału do obróbki.

Metoda oznaczania M2-PK guza w kale może stanowić istotną metodę kontroli pacjentów z RJG oraz w innych nowotworach przewodu pokarmowego w połączeniu z już stosowanymi markerami nowotworowymi.

Objaśnienie dotyczące kwestii finansowych oraz interesów konkurencyjnych

Autorzy nie posiadają powiązań instytucjonalnych ani finansowych z żadną organizacją czy jednostką, która posiada interes finansowy bądź znajduje się w finansowym konflikcie z treścią bądź materiałami omówionymi w niniejszym referacie. Powyższe obejmuje zatrudnienie, konsultacje, honoraria, własność akcji lub opcji, zeznania rzeczoznawców, granty i patenty uzyskane bądź w trakcie uzyskiwania, lub tantiemy. Referat ten został stworzony bez pomocy w jego napisaniu.

Kwestie kluczowe

- Mnożące się komórki rakowe charakteryzują się dużą ilością dimerowej formy izoenzymu kinazy pirogronianowej typu M2 (M2-PK guza).
- Poziom M2-PK guza może być oznaczony w osoczu oraz w kale.
- W połączeniu z szeroko przyjętymi do stosowania markerami nowotworowymi, badanie EDTA – osocze na obecność M2-PK guza jest użytecznym narzędziem w diagnostyce i/lub kontroli nowotworów przewodu pokarmowego.
- Testy na obecność markera M2-PK guza są dobrym, nieinwazyjnym parametrem przesiewowym dla raka jelita grubego, o czułości wg doniesień w granicach 68,8–91,0% oraz swoistości 71,9–100%
- Testy na obecność markera M2-PK guza przewyższają testy na obecność krwi utajonej w kale (FOBT) i są zalecane do szeroko zakrojonych badań przesiewowych w kierunku RJG (np. preselekcja kandydatów do kolonoskopii).

Bibliografia

Referaty o szczególnym znaczeniu zostały oznaczone następująco: • interesujące; •• szczególnie interesujące

- 1 Eigenbrodt E, Reinacher M, Scheefers-Borchel U, Scheefers H, Friis RR. Double role of pyruvate kinase type M2 in the expansion of phosphometabolite pools found in tumor cells. In: *Critical Reviews in Oncogenesis*. Peruchio M (Ed.). CRC Press, FL, USA, 91–115 (1992).
- 2 Staal GEJ, Rijksen G. Pyruvate kinase in selected human tumors. In: *Biochemical and Molecular Aspects of Selected Cancers*. Pretlow TG, Pretlow TP (Eds.). Academic Press, CA, USA, 313–337 (1991).
- 3 Mazurek S, Hugo F, Boschek CB, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin. Cancer Biol.* 15, 300–308 (2005).
- 4 Paus E, Myklebust AT. Expression and interconversion of neuron-specific enolase in patient sera and extracts from small-cell lung cancer. *Tumour Biol.* 17, 271–280 (1996).
- 5 Mazurek S, Eigenbrodt E, Failing K, Steinberg P. Alterations in the glycolytic and glutaminolytic pathways after malignant transformation of rat liver oval cells. *J. Cell Physiol.* 181, 136–146 (1999).

- 6 Eigenbrodt E, Glossmann H. Glycolysis – one of the keys to cancer? *Trends Pharmacol. Sci.* 1, 240–245 (1980).
- First description of the importance of M2-PK with low phosphoenolpyruvate affinity (Tumor M2-PK) for synthetic processes in transformed cells.
- 7 Mazurek S, Boschek CB, Eigenbrodt E. The role of phosphometabolites in cell proliferation, energy metabolism, and tumor therapy. *J. Bioenerg. Biomembr.* 29, 315–330 (1997).
- 8 Eigenbrodt E, Mazurek S, Friis RR. Double role of pyruvate kinase type M2 in the regulation of phosphometabolite pools. In: *Cell Growth and Oncogenesis*. Bannasch P, Kanduc D, Papa S, Tager JM (Eds). Birkhäuser Verlag, Basel, Germany 15–30 (1998).
- 9 Oremek GM, Gerstmeier F, Sauer-Eppel H *et al.* Pre-analytical problems in the measurement of tumor type pyruvate kinase (Tumor M2-PK). *Anticancer Res.* 23, 1127–1130 (2003).
- 10 Oremek GM, Muller R, Sapoutzis N *et al.* Pyruvate kinase type tumor M2 plasma levels in patients with rheumatic diseases. *Anticancer Res.* 23, 1131–1134 (2003).
- 11 Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N *et al.* Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res.* 23, 1155–1158 (2003).
- 12 McDowell G, Gupta S, Dellerba M *et al.* Plasma concentrations of tumour dimeric pyruvate kinase are increased in patients with chronic cardiac failure. *Ann. Clin. Biochem.* 41, 491–493 (2004).
- 13 Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J *et al.* Tumor M2-pyruvate kinase: a promising tumor marker in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res.* 20, 4965–4968 (2000).
- 14 Ventrucchi M, Cipolla A, Racchini C *et al.* Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci.* 49, 1149–1155 (2004).
- 15 Oehler R, Weingartmann G, Manhart N *et al.* Polytrauma induces increased expression of pyruvate kinase in neutrophils. *Blood* 95, 1086–1092 (2000).
- 16 Oremek GM, Eigenbrodt E, Radle J *et al.* Value of the serum level of the tumor marker TUM2-PK in pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 17, 3031–3033 (1997).
- Among the first evidence that Tumor M2-PK in EDTA-plasma might be of clear clinical utility in the detection of gastrointestinal malignancy.
- 17 Cerwenka H, Aigner R, Bacher H *et al.* TUM2-PK (pyruvate type tumor M2), CA19-9 and CEA in patients with benign, malignant and metastasizing pancreatic lesions. *Anticancer Res.* 19, 849–852 (1999).
- 18 Kumar Y, Gurusamy K, Pamecha V, Davidson BR. Tumor M2-pyruvate kinase as tumor marker in exocrine pancreatic cancer: a meta-analysis. *Pancreas* 35(2), 114–119 (2007).
- 19 Schulz G. The tumor marker Tumor M2-PK: an application in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res.* 20, 4961–4964 (2000).
- 20 Schneider J, Schulz G. Comparison of tumor M2-pyruvate kinase (Tumor M2-PK), carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigens CA19-9 and CA72-4 in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Anticancer Res.* 23, 5089–5094 (2003).
- 21 Kim CW, Kim JI, Park SH *et al.* Usefulness of plasma tumor M2-pyruvate kinase in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *Korean J. Gastroenterol.* 42, 387–393 (2003).
- 22 Zhang B, Chen JY, Chen DD *et al.* Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. *World J. Gastroenterol.* 10, 1643–1646 (2004).
- 23 Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR. Tumor M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19(3), 265–276 (2007).
- 24 Lamerz R. SCCA (squamous cell carcinoma antigen). In: *Labor und Diagnose*. Thomas L (Ed.). TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, Germany 1351–1355 (2005).
- 25 Lamerz R. CA 19-9, GICA (gastrointestinal cancer antigen). In: *Labor und Diagnose*. Thomas L (Ed.). TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, Germany 1302–1305 (2005).
- 26 Lamerz R. CA 72-4 (TAG-72). In: *Labor und Diagnose*. Thomas L (Ed.). TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt, Germany 1310–1313 (2005).
- 27 Goonetilake KS, Mason JM, Siriwardana P, King NK, France MW, Siriwardana AK. Diagnostic and prognostic value of plasma tumor M2 pyruvate kinase in periampullary cancer: evidence for a novel biological marker of adverse prognosis. *Pancreas* 34(3), 318–324 (2007).
- 28 Pinedo R, Farooq R, Davidson BR. Tumour M2-PK: comparative study of the value of tumour markers in the diagnosis of colorectal liver metastasis. *Gut* 54(2), A29 (2005).
- 29 Schneider J, Bitterlich N, Schulz G. Improved sensitivity in the diagnosis of gastro-intestinal tumors by fuzzy logic-based tumor marker profiles including the Tumor M2-PK. *Anticancer Res.* 25, 1507–1516 (2005).
- Describes improved sensitivity in diagnosing gastrointestinal tumors by a combination of different tumor markers with plasma Tumor M2-PK.
- 30 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N *et al.* Comparison of a Guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 56, 210–214 (2007).
- 31 Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B *et al.* Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (Tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res.* 23, 851–854 (2003).
- First clinical study on the use of fecal Tumor M2-PK suggesting its use as a noninvasive screening test for colorectal cancer.
- 32 Hardt PD, Mazurek S, Toepler M *et al.* Faecal tumor M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 91, 980–984 (2004).
- Important retrospective, multicenter study of 204 patients proving fecal M2-PK as a promising screening option for colorectal cancer. Additionally, correlation with colorectal tumor stage (Dukes classification) is described for the first time.
- 33 Naumann M, Schaum B, Oremek GM *et al.* Pyruvatkinase typ M2 (M2-PK) im stuhl – ein valider screeningparameter für kolorektale neoplasien? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 129, 1806–1807 (2004).
- 34 Vogel T, Driemel C, Hauser A *et al.* Vergleich verschiedener stuhltests zur detektion von neoplasien des kolon. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130, 872–877 (2005).
- 35 Koss K, Maxton D, Jankowski J. The potential use of fecal dimeric M2 pyruvate kinase (tumour M2PK) in screening for colorectal cancer. *Gut* 54(Suppl. 2), A20 (2005).
- 36 Tonus C, Neupert G, Sellinger M. Colorectal cancer screening by non-invasive metabolic biomarker fecal Tumor M2-PK. *World J. Gastroenterol.* 12, 7007–7011 (2006).
- 37 Shastri YM, Naumann M, Oremek GM *et al.* Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Int. J. Cancer* 119, 2651–2656 (2006).
- 38 Mulder SA, van Leerdam ME, van Vuuren AJ *et al.* Pyruvate kinase isoenzyme type M2 and immunochemical fecal occult blood test: performance in screening for colorectal cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 19(10), 878–882 (2007).
- 39 Haug U, Rothenbacher D, Wente MN, Seiler CM, Stegmaier C, Brenner H. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer* 96(9), 1329–1334 (2007).
- 40 Koss K, Maxton D, Jankowski JA. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical intervention. *Colorectal Dis.* 10(3), 244–248 (2008).
- 41 Alquist DA, McGill DB, Schwartz S, Taylor WF, Owen RA. Fecal blood levels in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 312, 1422–1428 (1985).
- 42 Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD001216 (1998).
- 43 Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Haemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 82, 891–898 (1982).
- 44 Mandel JS, Bond JH, Church TR *et al.* Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N. Engl. J. Med.* 328, 1365–1371 (1993).
- 45 Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J. Natl Cancer Inst.* 91, 434–437 (1999).
- 46 Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 348, 1467–1471 (1996).
- 47 Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 50, 29–32 (2002).
- 48 Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH *et al.* Randomised controlled trial of faecal occult- blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348, 1472–1477 (1996).
- 49 Mandel JS, Church TR, Bond JH *et al.* The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 343, 1603–1607 (2000).
- 50 Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis? *Nat. Rev. Cancer* 5(3), 199–209 (2005).

Kontakt

- Nils Ewald, MD Third Medical Department and Policlinic, University Hospital Giessen and Marburg, Giessen Site, Rodthohl 6, D-35392, Giessen, Germany, Tel.: +49 641 994 2751; Fax: +49 641 994 2759 nils.ewald@innere.med.uni-giessen.de
- Philip D Hardt, MD, PhD Third Medical Department and Policlinic, University Hospital Giessen and Marburg, Giessen Site, Rodthohl 6, D-35392, Giessen, Germany, Tel.: +49 649 942 830; Fax: +49 649 942 759 philip.d.hardt@innere.med.uni-giessen.de