



ISSN 1644-8448
nakład: 1000 egz.

LabForum



cobas[®]
Life needs answers



Sala kongresowa w Cancun w Meksyku

Szanowni Państwo,

Na początku lipca w Meksyku odbył się 32 Kongres Międzynarodowego Towarzystwa Transfuzjologicznego (ISBT). Podczas tego wydarzenia Roche zaprezentował nowe rozwiązania służące przesiewowej diagnostyce dawców krwi, wykorzystujące połączenie automatycznych systemów pre-analitycznych i serologicznych z technologią opartą o amplifikację kwasów nukleinowych (NAT).

Nasza Firma jest wysoce zaangażowana we wprowadzanie innowacyjnych rozwiązań służących przesiewowym badaniom krwiodawców. Nowe możliwości sprawiają, że Roche jest jedyną firmą oferującą kompleksowe rozwiązania na zautomatyzowanych platformach analitycznych.

Zautomatyzowane systemy serologiczne oparte o wysoce innowacyjną technologię elektrochemiluminescencji (ECL) zastosowane na platformach **cobas®**, umożliwiają diagnostykę o szerokim spektrum. Technologia NAT w połączeniu z oznaczeniami serologicznymi zwiększa pewność wykrycia czynników zakaźnych w pobranych próbkach krwi i jej składnikach.

Roche jako główny sponsor wydarzenia przedstawił wiele rozwiązań, m.in. systemy **cobas p 312**, **cobas® 8000** czy **cobas s 201**. Oferta serologicznych badań przesiewowych Roche, umożliwia wprowadzanie innowacyjnych rozwiązań w centrach krwiodawstwa na całym świecie.

Roche był również gospodarzem sympozjum naukowego z udziałem uznanych ekspertów zajmujących się badaniami w dziedzinie transfuzjologii. Uczestnicy dyskutowali, w jaki sposób połączenie badań serologicznych z technologią NAT może spełnić wymagania klientów w zakresie jakości i wydajności oznaczeń.

W bieżącym numerze znajdziecie Państwo artykuły na temat pomiarów stężenia antygenu HBs zarówno z punktu widzenia lekarza jak i diagnosty, a także informacje dotyczące diagnostyki nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną oraz prezentację nowych urządzeń; analizatora funkcji płytek – Multiplate® i systemu **cobas p 312**.

Życzę miłej lektury,

Tomáš Petr
Dyrektor Generalny RDP

Spis treści:

Aktualności	2
Pomiar stężenia antygenu HBs z perspektywy lekarza oraz diagnosty	3
Diagnostyka nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną	8
Analizator funkcji płytek - Multiplate®	12
Preanalityczny system cobas p 312	15



cobas 8000



cobas p 312



cobas p 201

Pomiar stężenia antygenu HBs z perspektywy lekarza oraz diagnosty

dr med. Jerzy Jaroszewicz, mgr Magdalena Luto, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

WSTĘP

Pomimo wprowadzenia narodowych programów szczepień profilaktycznych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV), zakażenia te w dalszym ciągu stanowią istotny problem kliniczny. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (PZW-B) może przybierać całe spektrum objawów klinicznych, jednakże w większości przypadków ma przebieg subkliniczny i jest wykrywane przypadkowo. W przypadkach niezdiagnozowanych pierwszym objawem choroby może być marskość wątroby lub rak wątrobowokomórkowy (HCC). Spośród 350-400 milionów ludzi na świecie wykazujących serologiczne cechy przewlekłego zakażenia HBV notuje się 0,5 do 1 miliona zgonów rocznie⁽¹⁾. Badania długoterminowe wskazują, że 5-letnie ryzyko rozwoju marskości wątroby u chorych z PZW-B wynosi od 8 do 20%. Corocznie wzrasta też zapadalność na HCC, który stanowi obecnie ok. 5% chorób nowotworowych. PZW-B oraz HCC związany z zakażeniem HBV stanowią ok. 10% wskazań do transplantacji wątroby na świecie⁽²⁻⁴⁾.

Postępujący i często agresywny przebieg zakażenia znajduje podłoże w patogenezie. HBV wytwarza stabilne formy replikacyjne w hepatocytach, takie jak cccDNA (*covalently closed circular DNA*) już w 24 godziny po zakażeniu⁽⁵⁾. W późniejszych fazach może także dochodzić do integracji wirusowego DNA z genomem gospodarza. Do innych istotnych cech HBV utrudniających eradykację wirusa należą: jego zmienność genetyczna, zdolność do interferowania z układem odpornościowym, a także istnienie rezerwuarów pozawątrobowych. Powoduje to, że zakażenia HBV są szczególnie trudne w leczeniu, zaś możliwość całkowitej eradykacji HBV jest poddawana w wątpliwość⁽⁶⁾.

Medycyna dysponuje skutecznymi lekami hamującymi replikację HBV. Długotrwałe leczenie analogami nukleoz(t)ydowymi (AN) wiąże się z kompletną supresją HBV-DNA już w ciągu roku od jego rozpoczęcia u 70-90% chorych⁽⁷⁾. Często zakończenie leczenia prowadzi do reaktywacji HBV. U chorych z dodatnim antygenem HBe (HBeAg) w 48 miesięcy po zaprzestaniu leczenia odsetek chorych z nawrotem choroby sięgał 40%⁽⁸⁾. Brak jest jednoznacznie określonych zasad dotyczących zakończenia leczenia. Przyjmuje się obecnie, że terapia powinna trwać latami, a u części chorych nawet dożywotnio. Najlepszym punktem docelowym leczenia wiążącym się z trwałą remisją zakażenia HBV jest serokonwersja w układzie HBsAg⁽¹⁾. Ostatnie doniesienia wskazują, że szacowany czas leczenia AN do momentu uzyskania serokonwersji HBs u około 40% pacjentów będzie wynosił ponad 30 lat⁽⁸⁾. Stosowanie interferonu pegylowanego alfa-2a jako leku działającego immunomodulacyjnie stwarza większe szanse na uzyskanie serokonwersji. Odsetek chorych, u których dochodzi do tego zdarzenia wzrasta z każdym rokiem po zakończeniu 12 miesięcznej kuracji. Utratę antygenu HBs obserwuje się jedynie u nieco ponad 10% pacjentów w 5 lat po zakończeniu leczenia⁽⁹⁾. Istnieje potrzeba wyselekcjonowania wskaźników mogących przewidywać skuteczność leczenia oraz pozwalających na jego indywidualizację.

POMIAR STĘŻENIA ANTYGENU HBs – PERSPEKTYWA LEKARZA KLINICYSTY

Antygen HBs, pierwsze wykryte białko HBV w 1965 r., do dzisiaj pozostaje głównym markerem diagnostycznym zakażenia HBV. Zważywszy na fakt, że utrata HBsAg jest punktem docelowym terapii, pomiar jego stężenia wydaje się posiadać duże znaczenie kliniczne. Liczba doniesień wskazujących na wartość kliniczną pomiaru stężenia antygenu HBs (qHBsAg) rośnie lawinowo w ostatnich latach. Dotyczą one przydatności ilościowej oceny HBsAg w monitorowaniu przebiegu zakażenia HBV, jak również w ocenie skuteczności leczenia analogami oraz interferonem, oraz wczesnego wykrywania pojawiania się oporności HBV na stosowane leczenie.



cobas e 601

· system immunochemiczny przeznaczony dla średnich i dużych laboratoriów



cobas® 6000

· zintegrowany system biochemiczno-immunochemiczny



cobas e 411

· system immunochemiczny przeznaczony dla małych i średnich laboratoriów

Jednym ze wskazań do rutynowego pomiaru qHBsAg jest monitorowanie nosicieli antygeny HBs. Stan nosicielstwa antygeny HBs definiuje się jako niską replikację wirusa (HBV-DNA < 2000 IU/mL) oraz prawidłową aktywność ALT. Istotne jest rozróżnienie pomiędzy rzeczywistym stanem nosicielstwa a aktywnym zapaleniem wątroby z ujemnym antygenem HBe i z prawidłowym ALT. Trudność ta wynika z dużej dynamiki stężeń HBV-DNA, które okresowo osiągają wartości poniżej 2000 IU/mL przy toczącym się aktywnym zapaleniu oraz włóknieniu w wątrobie. W badaniach własnych stwierdzono, że stężenie HBsAg jest związane z fazą zakażenia⁽¹⁰⁾. Najwyższe przekraczające zwykle 4-5 log₁₀ IU/mL notowano we wczesnych etapach zakażenia z dodatnim antygenem HBe, a najniższe u pacjentów z niską replikacją wirusa. Najistotniejszą obserwacją był fakt, że wyższe stężenia HBsAg (>3500 IU/mL) wiązały się z przyszłym nawrotem replikacji HBV u nosicieli antygeny HBs. Wyniki te zostały potwierdzone w innym prospektywnym badaniu, w którym Brunetto i wsp.⁽¹¹⁾ stwierdzili, że jednokrotny pomiar HBV-DNA (<2000 IU/mL) oraz HBsAg (<1000 IU/mL) ma wysoką czułość i swoistość w różnicowaniu nosicieli antygeny HBs od chorych z aktywnym zapaleniem wątroby zakażonych genotypem D HBV. Obserwacja ta w znacznym stopniu ułatwia monitorowanie takich chorych i może zmniejszyć liczbę niezbędnych wizyt. Pacjenci z bardzo niskim stężeniem antygeny HBs (HBs < 100 IU/mL) mają największe szanse na samoistną serokonwersję w układzie HBsAg.

Praktyczne znaczenie oznaczania stężenia HBsAg w PZW-B zostało najlepiej scharakteryzowane u chorych leczonych interferonem pegylowanym alfa2a (PEG-IFN alfa2a). Interferon indukuje większy spadek HBsAg w porównaniu z analogami nukleoz(t)ydowymi, co ma związek z jego działaniem immunomodulacyjnym. Stwierdzono, że zarówno u pacjentów z dodatnim jak i ujemnym HBeAg, brak spadku stężenia antygeny HBs w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia zwykle wiąże się z jego nieskutecznością. Przy czym za brak spadku przyjmuje się zmiany stężenia nie przekraczające 10%, co wynika z błędu metody. Szanse na dalszą skuteczność terapii u takich chorych nie przekraczają 3 – 18%⁽¹²⁻¹³⁾. W jednym z najnowszych badań ujemna wartość predykcyjna u chorych z brakiem spadku qHBsAg wynosiła 95% dla leczenia 12 miesięcznego oraz 100% dla 96 tygodniowego⁽¹⁴⁾. Szybki spadek stężenia antygeny HBs w pierwszych 12 tygodniach leczenia >1,0 log₁₀ IU/mL oraz jego niskie stężenia w 24 tygodniu wiązały się z 75% szansą na osiągnięcie trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Podsumowując, stężenie antygeny HBs w połączeniu z oznaczaniem HBV-DNA może być używane celem identyfikacji pacjentów, którzy nie odpowiedzą na leczenie interferonem i mogą wymagać zamiany na leki doustne. Fakt ten znalazł odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych grupy ekspertów HBsAg⁽¹⁵⁾.

Zdecydowanie mniej badań opisuje znaczenie dynamiki stężenia antygeny HBsAg w trakcie leczenia doustnymi inhibitorami polimerazy HBV. Wszystkie analizy wskazują na wolniejszy spadek stężenia HBsAg w czasie leczenia AN w porównaniu z interferonem, co ma związek z niewielkim wpływem tych leków na zawartość cccDNA. Wśród pacjentów z dodatnim antygenem HBe spadek stężenia HBsAg wydaje się być szybszy, lepiej odzwierciedlający odpowiedź na leczenie interferonem. W trakcie leczenia telbivudyną oraz tenofowirem, u chorych u których dochodziło do szybkiego spadku stężenia antygeny HBs (>1 log₁₀ IU/mL) w pierwszym roku leczenia znacznie częściej dochodziło do jego utraty⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Niektóre badania, w tym badania własne autora⁽¹⁸⁾ wskazują, że dynamika spadku stężenia jest znacznie wolniejsza i powinna być raczej rozpatrywana w perspektywie kilkuletniej. Stwierdzono, że o ile spadek wczesny stężenia antygeny HBs nie przewidywał jego utraty, o tyle jego dynamika 24-miesięczna (>0.5 log₁₀ IU/mL) po uzyskaniu kompletnej supresji replikacji była

wysoko znacząca dla późniejszej utraty antygenu HBs. Podsumowując, szybki spadek stężenia antygenu HBs w trakcie leczenia AN jest korzystny prognostycznie jednakże obserwowany jedynie u niewielkiej grupy chorych leczonych preparatami doustnymi. Z drugiej strony rysuje się istotna perspektywa dla oznaczania antygenu HBs. Może on być w przyszłości kluczowym narzędziem indywidualizacji terapii PZW-B. Analizując na bieżąco stężenie HBsAg oraz stwierdzając brak skuteczności stosowanego leczenia można będzie nie tylko je modyfikować ale też kojarzyć różne metody terapeutyczne (AN oraz IFN). Postępujący spadek stężenia antygenu HBs powinien doprowadzić do utraty HBsAg, czyli optymalnego punktu końcowego.

POMIAR STĘŻENIA ANTYGENU HBs – PERSPEKTYWA DIAGNOSTY LABORATORYJNEGO

Antygen HBs jest białkiem powierzchniowym wirionu HBV. Jest kodowany przez pojedynczą ramkę odczytu (S-ORF) genomu HBV i powstaje z dwóch transkryptów mRNA: Pre-S1 oraz PreS2/S. Replikacja HBV odbywa się z pregenomowego mRNA, a więc niezależnie od syntezy HBs. Można więc wyróżnić dwa niezależne od siebie szlaki powstawania składowych wirusa: szlak produkcji HBs oraz szlak replikacyjny (HBV-DNA), (Rycina 1). Ma to kluczowe znaczenie dla interpretacji stężenia HBsAg w surowicy, które niekoniecznie koreluje z HBV-DNA. W badaniach własnych stwierdzono, że stężenie antygenu HBs w surowicy nie wykazywało korelacji z aktywnością HBV-DNA, ale marker ten wykazywał silny związek z ekspresją antygenów HBs oraz HBe w hepatocytach, co podkreśla jego przydatność w ocenie wewnątrzwątrobowego nasilenia zakażenia⁽¹⁰⁾.

Antygen HBs w surowicy zakażonych HBV występuje na powierzchni dojrzałych wirionów oraz w postaci wolnych cząstek defektywnych (kulistych, filamentarnych). Liczba cząstek defektywnych znacznie przewyższa liczbę krążących wirionów. Postuluje się ich znaczenie w wywoływaniu tolerancji immunologicznej czy też upośledzaniu swoistych odpowiedzi immunologicznych w innych mechanizmach. Obecnie używane zestawy do automatycznego pomiaru stężenia HBsAg nie rozróżniają kompletnych wirionów i defektywnych cząstek HBsAg, przez co dostarczają pełniejszej informacji niż pomiar HBV-DNA. Kwestią kluczową dla zastosowania praktycznego pomiaru HBsAg jest odpowiedź na pytanie od czego zależy jego stężenie w surowicy. Jak wspomniano wyżej HBsAg powstaje przede wszystkim ze stabilnej matrycy replikacyjnej HBV jaką jest cccDNA. Chociaż cccDNA jest najdokładniejszym markerem odzwierciedlającym liczbę zakażonych hepatocytów, to praktyczne możliwości jego pomiaru są ograniczone. Stężenie HBsAg może odzwierciedlać ilość oraz aktywność transkrypcyjną cccDNA. Stopień tej korelacji jest zależny od fazy zakażenia⁽²⁰⁾. We wczesnych fazach choroby, u pacjentów z dodatnim antygenem HBe zależność ta jest prawie liniowa, w późniejszej fazie w tzw. HBeAg-ujemnym PZW-B jest jedynie częściowa. HBsAg może także pochodzić z transkrypcji ze zintegrowanych z ludzkim genomem fragmentów genu S HBV. O ile pełna replikacja HBV nie odbywa się ze zintegrowanych części HBV o tyle produkcja HBsAg jest możliwa co reprezentuje trzeci niezależny szlak syntezy tego białka (Rycina 1). Stężenie HBsAg jedynie w niewielkim stopniu odzwierciedla aktywną replikację HBV, zaś w zdecydowanie większym zawartość/aktywność cccDNA w hepatocytach a także nasilenie integracji DNA wirusowego z ludzkim genomem. Tak więc pomiar stężenia HBsAg w surowicy dostarcza wielu złożonych informacji dotyczących intensywności zakażenia w wątrobie.

Pierwsze badania obejmujące pomiar stężenia HBsAg w surowicy prowadzono już przed ponad 20 laty, jednakże dopiero ostatnie lata przyniosły znaczący postęp w tym zakresie.



cobas e 601
· system
immunochemiczny
przeznaczony dla
średnich i dużych
laboratoriów



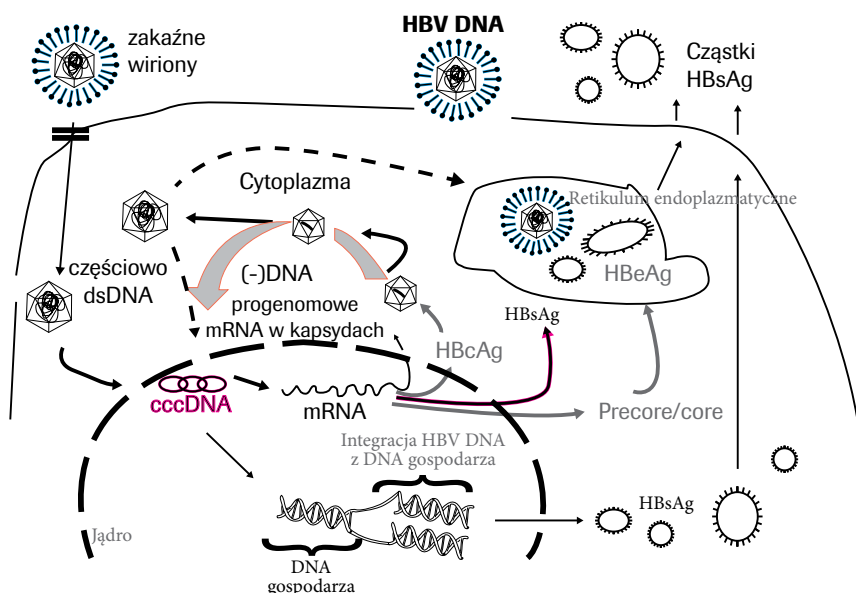
cobas® 6000
· zintegrowany system
biochemiczno-
immunochemiczny



cobas e 411
· system
immunochemiczny
przeznaczony dla
małych i średnich
laboratoriów

1 Cykl replikacyjny HBV

z zaznaczonymi szlakami produkcji antygeny HBs. Synteza HBsAg zachodzi niezależnie od powstawania HBV-DNA z cccDNA lub też ze zintegrowanych genów S HBV z ludzkim genomem.



Wprowadzono zautomatyzowane zestawy chemiluminescencyjne (qHBsAg) pozwalające na pomiar stężenia HBsAg z dużą powtarzalnością, o stosunkowo niewielkim koszcie, a co ważniejsze w oparciu o standardy HBsAg (IU/mL) opracowane przez WHO.

Wiodące znaczenie mają testy: Architect QT (Abbott Laboratories) oraz Elecsys HBsAg II quant (Roche Diagnostics). Obydwa zestawy opierają się na metodzie chemiluminescencji. Test Architect oznacza qHBsAg w zakresie 0,05 – 250 IU/mL, zaś w celu uzyskania pomiaru o wyższym stężeniu niezbędne jest dalsze manualne rozcieńczenie próbek surowicy. Nowszy test Elecsys HBsAg II quant, ma automatyczny system rozcieńczeń i umożliwia pomiar qHBsAg w zakresie 0,05–52,000 IU/mL. Najczęściej obserwowane wartości HBsAg u nosicieli HBsAg zwykle nie przekraczają 1000 IU/mL, w HBeAg-ujemnym PZW-B osiągają 10^4 – 10^5 IU/mL, zaś najwyższe notowane w fazie tolerancji immunologicznej sięgają 10^6 IU/mL⁽¹⁰⁾. W wielośrodkowym badaniu obejmującym 611 chorych zakażonych HBV, stwierdzono, że test Elecsys posiadał liniowość do 870,000 IU/mL, wykazywał dużą dokładność pomiaru (CV 1,4–9,6%) we wszystkich fazach zakażenia oraz genotypach HBV oraz pozwalał na pomiar qHBsAg w 72% przypadków bez potrzeby dalszego rozcieńczenia⁽²²⁾.

Opublikowano wiele doniesień porównujących stężenia HBsAg uzyskane przy użyciu tych dwóch metod. Szczegółową charakterystykę zestawu Elecsys do pomiaru qHBsAg przedstawiono w Tabeli 1. W badaniach własnych obejmujących 79 osób nie otrzymujących leczenia, 19 z wariantami HBV opornymi na lamivudnę oraz 46 otrzymujących telbivudnę stwierdzono wysoki współczynnik korelacji ($r=0,97$) pomiędzy qHBsAg uzyskany metodami Architect i Elecsys⁽²³⁾. Zestawy były także porównywane w koinfekcji HBV/HIV, gdzie z uwagi na deficyt odporności można spodziewać się większej liczby krążących wariantów HBsAg. W badaniu z Francji⁽²⁵⁾ oznaczono qHBsAg w próbkach pochodzących od 126 chorych z koinfekcją. Uzyskano bardzo wysoką korelację pomiędzy Roche i Abbott ($r=0,959$), która nie zależała od liczby limfocytów CD4, obecności mutacji PC/C oraz polimerazy HBV. Z wyżej przedstawionych badań jasno wynika, że oznaczenia stężenia HBsAg uzyskiwane za pomocą obu metod są porównywalne.

Inną interesującą kwestią w oznaczaniu stężenia antygeny HBs pozostaje wpływ mutacji

Tabela 1. Dane techniczne zestawu do automatycznego pomiaru stężenia antygenu HBs: Elecsys HBsAg II quant (Roche)

Rodzaj materiału	Surowica lub osocze krwi pobranej na heparynę litową, sodową, cytrynian sodowy lub EDTA
Przechowywanie materiału	W temp. 2-8°C 5 dni, w temp. -20°C 3 miesiące. Próbki można zamrażać 7-krotnie
Rozcieńczenie	automatyczne (1:400-E170/e601/e602 lub 1:100-E2010/e411)
Czas oznaczenia	18 minut
Zakres pomiarowy	0,05-52 000 IU/ml
Stabilność na pokładzie	8 tygodni

w genie S na uzyskiwane stężenie HBsAg. HBV wykorzystuje otwarte ramki odczytu (ORF) w transkrypcji swojego DNA. ORF-S z którego powstaje HBsAg oraz ORF-pol będący matrycą dla polimerazy HBV ulegają częściowemu nakładaniu się. Wynikiem tego może być równocześnie powstawanie mutacji w obydwu ramkach. Przykładowo częste mutacje polimerazy HBV związane z leczeniem lamiwudyną (rtA181T, rtM204I) są związane z mutacjami w regionie S takimi jak sW172, sW196 które są „stop” kodonami HBsAg. W wyniku tego powstające HBsAg jest krótsze. Nie jest jasne w jakim stopniu fakt ten wpływa na pomiar stężenia HBsAg. Stwarza to ciekawe perspektywy dla ewentualnego wykrywania mutacji w genie polimerazy na podstawie analizy qHBsAg. W badaniach własnych⁽²⁶⁾ zaobserwowano nieoczekiwany wzrost stężeń antygenu HBs na 12 do 24 miesięcy przed wystąpieniem oporności u chorych leczonych AN, co może wynikać ze zmiany struktury HBsAg. Dalsze badania są niezbędne celem potwierdzenia i wyjaśnienia tego zjawiska. Podobnie nie jest do końca jasny związek pomiędzy genotypem a wytwarzaniem HBsAg. W badaniach doświadczalnych przy użyciu zakażonych HBV linii komórkowych stwierdzono, że ekspresja HBs była najwyższa w zakażeniu HBV-A2, niższa w HBV-A1 zaś najniższa dla genotypu D⁽²⁷⁾. Implikacje tej obserwacji mogą być istotne klinicznie szczególnie dla populacji Polski, gdzie ponad 80% izolatów stanowi genotyp HBV-A.

Dotychczasowe badania wskazują, że pomiar stężenia antygenu HBs jest cenną metodą, która w skojarzeniu z wykrywaniem HBV-DNA pozwala na dokładniejsze monitorowanie chorych zakażonych HBV, na przewidywanie skuteczności leczenia oraz jego indywidualizację. Spadek stężenia HBsAg jest najlepszym wskaźnikiem rokowniczym serokonwersji w układzie HBs, niezależnie od stosowanej terapii. Dalsze badania oceniające przydatność oceny HBsAg w surowicy, obejmujące populacje zakażone różnymi genotypami HBV są niezbędne do ugruntowania pozycji tego markera jako istotnego parametru odzwierciedlającego wewnątrztróbowe nasilenie zakażenia HBV.



cobas e 601

· system
immunochemiczny
przeznaczony dla
średnich i dużych
laboratoriów



cobas® 6000

· zintegrowany system
biochemiczno-
immunochemiczny

*Piśmiennictwo dostępne
w redakcji*

Diagnostyka nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną

Prof. dr hab. Anna Nasierowska-Guttmejer, Zakład Patologii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, Zakład Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie

DWIE DROGI KARCINOGENEZY RAKA JELITA GRUBEGO: NIESTABILNOŚĆ CHROMOSOMALNA I SATELITARNĄ (CIN, MSI)

W dobie personalizacji terapii z zastosowaniem metod celowanych molekularnie, zmieniają się standardy diagnostyki patomorfologicznej. Raport histopatologiczny w onkologii coraz częściej zostaje poszerzony o przydatne klinicznie czynniki predykcyjne badane metodami immunohistochemicznymi i/lub molekularnymi. Wprowadzane są również klasyfikacje morfologiczno-molekularne nowotworów, które pozwalają lepiej podzielić chorych na grupy w zależności od przewidywanego przebiegu choroby nowotworowej i wyboru metody leczenia, niż stosowane dotychczas kategorie kliniczno-patomorfologiczne. Dobrym przykładem zachodzących zmian w onkologii jest diagnostyka i terapia raka jelita grubego. Heterogenność tego nowotworu wynika po pierwsze z jego anatomicznej lokalizacji, która dzieli go na dwie jednostki różniące się przebiegiem klinicznym i standardami leczenia: raka okrężnicy i raka odbytnicy. Drugim kryterium podziału jest patogeneza wskazująca na dziedziczne lub sporadyczne, niezwiązane z rodzinnymi uwarunkowaniami wystąpienie raka. Kolejnym parametrem jest droga karcinogenezy raka, która pozwala wyróżnić nowotwory z niestabilnością chromosomalną (CIN) i niestabilnością mikrosatelitarną (MSI). CIN jest podłożem rozwoju około 80% raków, głównie sporadycznych, w wyniku akumulacji mutacji genów w komórkach somatycznych i tylko poniżej 1% raków dziedzicznych w zespołach klasycznej Polipowatości Gruczolakowej Rodzinnej (FAP) i postaci MUTYH. Rak w wymienionych przypadkach rozwija się w wyniku mutacji następujących genów *APC*, *TP53*, *KRAS* i *DCC* (rak sporadyczny i w zespole FAP) oraz *MUTYH* (w zespole MUTYH). Jego fenotypem jest droga supresorowa obrazująca przemianę od gruczolaka do raka, pierwotnie opisaną przez Fearona i Vogelsteina w 1990 roku. Drugą grupę, którą stanowi około 15% przypadków raków jelita grubego, charakteryzuje niestabilność mikrosatelitarna i niejednorodność pod względem karcinogenezy. Około 5% przypadków wywołanych jest zaburzeniami genetycznymi, mutacjami genów naprawy błędnie sparowanych zasad (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*) w linii zarodkowej DNA. Ich fenotypem jest droga mutatorowa. Pozostałe około 10% stanowią raki sporadyczne, powstające w konsekwencji zaburzeń epigenetycznych w wyniku metylacji DNA w komórkach somatycznych. Ich fenotypem jest droga ząbkowana karcinogenezy (*serrated pathway*).

NIESTABILNOŚĆ MIKROSATELITARNA (MSI); FENOTYP MUTATOROWY I WYSP CPG

Niestabilność mikrosatelitarna spowodowana jest nieprawidłowym funkcjonowaniem białek naprawy DNA w wyniku mutacji genów naprawy błędnie sparowanych zasad zwanych mutatorowymi (*MMR*, *Mismatch repair*). W warunkach fizjologicznych funkcją genów *MMR* jest rozpoznawanie i usuwanie nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub naprawa insercji czy delecji wywołanej poślizgiem polimerazy DNA. W nowotworach, których powstanie wiąże się z zaburzeniami genów *MMR*, mutacje kumulują się w powtarzających się mononukleotydowych mikrosatelitarnych sekwencjach, które prowadzą do spontanicznego wzrostu liczby mutacji w genomie, od 100 do 700 razy w porównaniu do komórek posiadających sprawny system naprawy DNA.

Klasycznym przykładem fenotypu mutatorowego (MSI) jest zespół Lyncha, opisany pierwotnie jako dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (*Hereditary nonpolyposis colorectal cancer - HNPCC*). Zespół ten związany jest z inaktywacją systemu naprawy błędów replikacyjnych DNA wynikających z germinalnych mutacji w genach mutatorowych, najczęściej *MLH1* i *MSH2*. Charakteryzuje się on mnogimi synchronicznymi

i metachronicznymi rakami jelita grubego, jak również występowaniem nowotworów endometrium (15 do 70% kobiet z zespołem Lyncha), jajników (3 do 14% kobiet z zespołem Lyncha), pozajelitowych lokalizacji w przewodzie pokarmowym i układzie moczowym. Drugą grupę raków jelita grubego z MSI stanowią sporadyczne raki jelita grubego z hypermetylacją promotora genu mutatorowego *MLH1* prowadzą do wyciszenia jego funkcji. Ich prekursorami są polipy ząbkowane, do których zalicza się tradycyjny gruczolak ząbkowany (TSA), siedzący gruczolak ząbkowany (SSA) i polip mieszany (MP). Ważną cechą przemiany nowotworowej tą drogą jest metylacja licznych nukleotydów cytozyny i guaniny, zwanych wyspami CpG w regionach promotorów. Fenotyp „metylatora wysp CpG” (*CpG island methylator phenotype – CIMP*) charakteryzuje się silną metylacją DNA oraz cechami kliniczno-patologicznymi związanymi z MSI. W nowotworach tych zwykle występuje również mutacja genu *BRAF* (wpływającego na podziały komórkowe, różnicowanie oraz wydzielanie) oraz stabilność na poziomie chromosomowym. Niestabilność mikrosatelitarną określa się jako niskiego stopnia (MSI-L) w przypadku mutacji badanej w 1 do 2 markerów, natomiast jako wysokiego stopnia (MSI-H), gdy jest wykrywana w więcej niż 2 markerach.

ROZPOZNANIE RAKA JELITA GRUBEGO MSI-H NA PODSTAWIE CECH KLINICZNO-PATOLOGICZNYCH

Poniżej, w Tabeli 1. przedstawiono aktualne kryteria Bethesda, oparte na danych z wywiadu rodzinnego, stanowiące podstawę do wykrycia raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną.

Tabela 1. Kliniczne kryteria rozpoznania raka jelita grubego z MCI według standardu Bethesda

- Wiek chorych poniżej 50 roku życia
- Obecność mnogich synchronicznych lub meta chronicznych nowotworów macicy, żołądka, jajnika, trzustki, moczowodu, miedniczki nerkowej, dróg żółciowych, jelita cienkiego, guzów mózgu, nowotworów gruczołów łojowych i rogowiaaka kolczysto komórkowy (zespół Muir Tore)
- Rak jelita grubego z wymienionymi wyżej cechami histopatologicznymi w wieku poniżej 60 r. ż.
- Rak jelita grubego rozpoznany u jednej lub więcej osób w pierwszym stopniu pokrewieństwa z guzem odpowiadającym HNPCC, jeden z raków rozpoznany przed 50 r.ż.
- Rak jelita grubego rozpoznany u dwóch lub więcej osób w pierwszym lub drugim stopniu pokrewieństwa z zespołem Lynch niezależnie od wieku

Kryteria mikroskopowe rozpoznania raka jelita grubego z MSI-H przedstawiono w Tabeli 2. Wśród wymienionych w Tabeli 2. mikroskopowych cech raka z MSI-H zwraca uwagę interpretacja obrazu histopatologicznego nacieków limfocytarnych wokół tkanek guza. Charakterystyczne są one dla niestabilności mikrosatelitarnej i układu histoformatywnego raka rdzeniastego. Należy je odróżniać i dodatkowo ocenić obok reakcji limfocytarnej typu jak w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Kryteria mikroskopowe wskazują na pewne różnice między zespołem Lyncha, a rakiem sporadycznym z MSI-H. Poza cechami molekularnymi, wymienia się wiek i płeć, jako parametry różniące oba typy nowotworu. Uwagę zwraca, iż raki powstające w wyniku zaburzeń epigenetycznych (sporadyczne z MSI) rozwijają się u osób starszych, po 70 r. ż., częściej u kobiet, niż u mężczyzn.



Aparat BenchMark ULTRA

· system kolejnej generacji do automatycznego barwienia metodą IHC/ISH

Rozpoznanie raka jelita grubego MSI-H niesie ze sobą ważne implikacje kliniczne, identyfikuje osoby i ich rodziny z wysokim ryzykiem rozwoju zespołu Lyncha (HNPCC) lub rakiem sporadycznym z MSI-H.



Aparat BenchMark XT

· system do automatycznego barwienia metodą IHC/ISH

Tabela 2. Kryteria mikroskopowe rozpoznania raka jelita grubego z MSI-H.

Cechy histopatologiczne raka jelita grubego z MSI-H
▪ Lokalizacja prawostronna guza ▪ Nacieki limfocytarne w tkance guza (tumor-infiltrating lymphocytes - TIL) ▪ W podścielisku wzrost nacieków z komórek plazmatycznych ▪ Nacieki limfocytarne wokół guza typu choroby Leśniowskiego-Crohna (Crohn-like response) ▪ Podtypy raka i stopień dojrzałości: - wysokodojrzały: śluzowy, - niskodojrzały: rdzeniasty, niskozróżnicowany

Cechy kliniczne, mikroskopowe oraz zaburzenia genetyczne i epigenetyczne w zespole Lyncha i raku sporadycznym jelita grubego z MSI-H przedstawiono Tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Cechy kliniczno-patologiczne raka jelita grubego z MSI w zespole Lyncha i raku sporadycznym MSI-H (wg Anat Pathol 2009;16:405–417).

Cechy kliniczno-mikroskopowe MSI	Zespół Lyncha	Rak sporadyczny MSI-H
Wiek	< 50 r. ż.	> 70 r. ż.
Płeć	kobiety = mężczyźni	kobiety >> mężczyźni
Lokalizacja guza	prawostronna	prawostronna
Histopatologia – typ raka		
Składnik śluzowy	obecny	obecny
Sygnetokomórkowy (<i>signet-ring cell</i>)	obecny	obecny
Rdzeniasty	obecny	obecny
Śródnabłonkowe limfocyty	obecne	obecne
Reakcja podobna do r. Crohna	obecna	obecna
Margines rozprężający	obecny	obecny
Niski stopień dojrzałości	tak	tak
„Pączkujący” (<i>budding</i>)	obecne	nie
Heterogenność guza	tak	tak
Prekursor -zmiany ząbkowane	nie	tak

Tabela 4. Charakterystyka zaburzeń genetycznych i epigenetycznych w raku jelita grubego z MSI (wg Anat Pathol 2009;16:405–417).

Cechy molekularne MSI	Zespół Lyncha	Rak sporadyczny
Badania immunohistochemiczne		
Brak ekspresji <i>MLH1</i> i <i>PMS2</i>	tak, część	tak
Brak <i>MSH2</i> i <i>MSH6</i>	tak, część	nie
Brak <i>MSH6</i> i <i>PMS2</i>	tak,	nie

Tabela 4. cd.

Cechy molekularne

MSI-H	tak	tak
Mutacja <i>BRAF</i>	bardzo rzadko	tak, 40 do 60% przypadków
Metylacja promotora <i>MLH1</i>	rzadko	tak
Mutacje germinalne genów naprawy DNA (MMR)	tak, 90% przypadków	nie

IMMUNOHISTOCHEMICZNE I MOLEKULARNE METODY POTWIERDZAJĄCE ROZPOZNANIE RAKA JELITA GRUBEGO Z MSI-H.

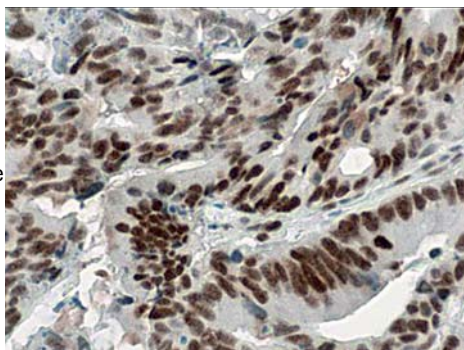
Tabela 5 przedstawia propozycję algorytmu z użyciem metod immunohistochemicznych i molekularnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania raka jelita grubego z MSI-H z wrodzonym zespołem Lyncha lub rakiem sporadycznym.

Tabela 5. Propozycja algorytmu diagnostycznego raka jelita grubego MSI-H.

Wywiad rodzinny i wykrycie rodzin z ryzykiem rozwoju zespołu Lyncha na podstawie wytycznych Bethesda
Identyfikacja raka jelita grubego z MSI-H w materiale operacyjnym na podstawie obrazu histopatologicznego
Wykonanie badań immunohistochemicznych określających niedobór produktów białkowych genów naprawczych: podstawowy panel <i>MLH1</i> i <i>MSH2</i> (85% prawdopodobieństwo przewidywania mutacji MMR) oraz uzupełniony <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> i <i>PMS2</i> (94% prawdopodobieństwo przewidywania mutacji MMR)
Badanie mutacji <i>BRAF</i> , obecność mutacji potwierdza raka sporadycznego MSI-H i wyklucza zespół Lyncha
Analiza mutacji u chorych z niedoborem białek systemu naprawy błędów replikacji DNA (MMR) metodą sekwencjonowania

KLINICZNE IMPLIKACJE FENOTYPU MSI-H W RAKU JELITA GRUBEGO

Rozpoczęte w Finlandii i Stanach Zjednoczonych badania przesiewowe u rodzin chorych z nowo wykrytym rakiem jelita grubego zwróciły uwagę na dużą wartość diagnostyczną badań immunohistochemicznych określających niedobór białek kodowanych przez geny MMR. Dostępność tych testów w zakładach patomorfologii oraz niższa cena niż badań molekularnych, wskazują na możliwość powszechnego ich przeprowadzenia celem wczesnego wykrycia nosicieli mutacji germinalnej MMR. Opublikowane wyniki przeprowadzonych analiz klinicznych wskazały, iż rak jelita grubego MSI-H wiąże się z lepszym rokowaniem, niż raki stabilne (MSS). Innym aspektem klinicznym jest rola MSI-H jako czynnika predykcyjnego w chemioterapii. Badania in vitro oraz retrospektywne obserwacje kliniczne sugerują słabszą odpowiedź raka z MSI-H na chemioterapię opartą na 5-fluorouracylu. Ewentualna lepsza odpowiedź nowotworu na irynotekan u chorych z nowotworami MSI jest w trakcie badań.



Aparat BenchMark ULTRA

· system kolejnej generacji do automatycznego barwienia metodą IHC/ISH



Aparat BenchMark GX

· system do automatycznego barwienia metodą IHC/ISH

Barwienie immunohistochemiczne z przeciwciałem anti-MLH-1 (M1)

Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Analizator funkcji płytek - Multiplate®



Multiplate®
- analizator funkcji płytek

Ostatnio Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o. wprowadził do swojej oferty analizator Multiplate® wraz z testami. System Multiplate® opracowany przez Verum Diagnostica (część Roche Diagnostics od grudnia 2011 roku) umożliwia szybkie i czułe badanie czynności płytek krwi. Ułatwia dobór optymalnej terapii przeciwplatekowej dla pacjentów po zawale czy wstawieniu stentów. Dzięki badaniom wykonywanym na tym analizatorze można zapobiec powikłaniom spowodowanym krwawieniem w trakcie zabiegów operacyjnych i po nich. Stosowanie tego typu technologii podwyższa standardy leczenia, zmniejsza ryzyko powikłań przy jednoczesnej redukcji kosztów. Dzięki wydajności i niskim kosztom eksploatacji system podnosi efektywność laboratoriów szpitalnych i oddziałów specjalistycznej opieki medycznej. Lepsza ocena czynności płytek krwi jest obecnie jedną z pilnych potrzeb podkreślanych przez hematologów, kardiologów i anestezjologów. Umożliwia podejmowanie właściwych decyzji w kardiologii, chirurgii i intensywnej opiece medycznej. Od chwili wprowadzenia systemu Multiplate® na rynek w roku 2005 ukazało się ponad 200 artykułów naukowych dowodzących wysoką skuteczność urządzenia i testów w ocenie skuteczności terapii i zapobieganiu powikłaniom. Diagnostyka przy pomocy Multiplate® stanowi udoskonalenie tradycyjnej metody agregometrii impedancyjnej krwi pełnej, wprowadzonej w 1979 roku przez Cardinalla i wsp., została też włączona do najnowszych wytycznych badania czynności płytek, opracowanych przez Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (H58-A).¹ Niniejsza publikacja rozpoczyna cykl artykułów na temat diagnostyki funkcji płytek przy użyciu analizatora Multiplate®.

ANALIZATOR MULTIPLATE® W DIAGNOSTYCE MAŁOPŁYTKOWOŚCI POHEPARYNOWEJ (HIT) I CHOROBY VON WILLEBRANDA (VWD)

Analizator Multiplate® jest często wykorzystywany do oceny odpowiedzi pacjentów na leczenie z zastosowaniem leków hamujących agregację płytek. Jednak jego rola jako wiarygodnego narzędzia diagnostycznego w zaburzeniach dotyczących płytek staje się coraz bardziej oczywista.

Małopłytkowość poheparynowa typu immunologicznego (HIT) jest ciężkim powikłaniem leczenia przeciwkrzepliwego z zastosowaniem heparyny. U niektórych pacjentów przeciwciała z klasy IgG rozpoznające kompleks heparyny związanej z czynnikiem płytkowym 4 (PF4). Ten kompleks antygen-przeciwciała wiąże się następnie z receptorem Fc IIa na powierzchni płytek krwi, co prowadzi do aktywacji płytek z następczym utworzeniem zakrzepów krwi. Spadek liczby płytek prowadzi do małopłytkowości na podłożu immunologicznym. Rozpoznanie HIT jest wciąż bardzo trudne, ponieważ testy czynnościowe są złożone, długotrwałe i wymagają specjalistycznego laboratorium. Test uwalniania 14C serotoniny (SRA) uznaje się za złoty standard w diagnostyce HIT, lecz nie nadaje się on do rutynowego stosowania ze względu na trudności wspomniane powyżej. Morel-Kopp i wsp.¹ przeprowadzili duże badanie oceniające test Multiplate® jako narzędzie diagnostyczne do oceny czynnościowej płytek u pacjentów z HIT.

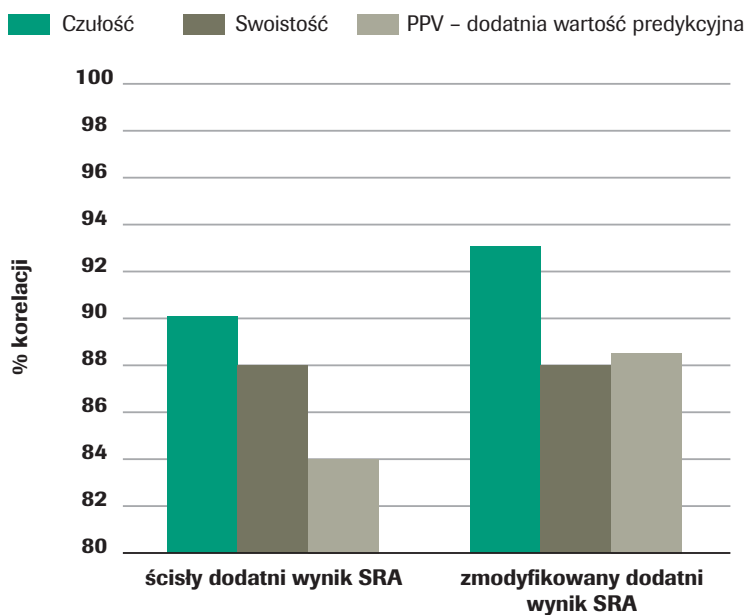
181 próbek pochodzących od pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciwko heparynie-PF4 zbadano przy użyciu metod MEA i SRA w celu oceny skuteczności rozpoznawania rzeczywistej HIT. Zastosowano różne kryteria dodatniego wyniku SRA (uwalnianie serotoniny >20% przy 0,1 j.m./ml heparyny oraz uwalnianie <20% przy 100 j.m./ml heparyny/próg >50% uwalniania serotoniny). Analizator Multiplate®

(metoda MEA) charakteryzowała wysoką czułość i swoistość dla HIT.

Badanie przeprowadzone przez Morela-Koppa i wsp.¹ wykazało, że analizator Multiplate® jest nie tylko łatwym w użyciu i szybkim systemem analitycznym, lecz także jego czułość i swoistość są porównywalne z przyjętym złotym standardem, jakim jest badanie uwalniania serotoniny. A zatem Multiplate® należy uważać za potwierdzający test dla przeciwciał aktywujących płytki związanych z HIT.

W innym badaniu, przeprowadzonym przez Valarche'a i wsp. (2011)² porównano analizator MEA (Multiplate®) z klasyczną metodą diagnostyczną LTA (agregometrią optyczną) w celu oceny czułości testu MEA dla wykrywania choroby von Willebranda (VWD). Wykazano, że test MEA jest tak samo czuły jak LTA w wykrywaniu VWD, przy korelacji pomiędzy tymi dwoma metodami wynoszącej 76%. Autorzy stwierdzili, że test MEA może stanowić wiarygodne narzędzie w powiązaniu z innymi standardowymi systemami testowymi w diagnostyce VWD.

Korelacja między czynnościowym testem SRA oraz MEA w diagnostyce HIT



Piśmiennictwo:

- 1 Morel-Kopp i wsp. Validation of whole blood impedance aggregometry as a new diagnostic tool for HIT. *J Thromb Haemost.* Marzec 2012;107(3);575-583.
- 2 Valarche i wsp. Multiplate whole blood impedance aggregometry: a new tool for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost.* Sierpień 2011;9(8);1645-1647.

OKREŚLENIE WARTOŚCI REFERENCYJNYCH DLA PRAWIDŁOWEJ CZYNNOŚCI PŁYTEK U DZIECI NA PODSTAWIE AGREGOMETRII IMPEDANCYJNEJ MULTIPLATE®

Dziedziczne zaburzenia czynności płytek krwi występują rzadko, ale mogą powodować mniej lub bardziej nasiloną szkodę krwotoczną, która pojawia się w okresie niemowlęcym lub wczesnego dzieciństwa.

U pacjentów z zaburzeniami czynności płytek występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych podczas zabiegów operacyjnych lub urazów powierzchni ciała. Ocena referencyjnych parametrów diagnostycznych jest niezbędna dla porównania prawidłowej i zaburzonej czynności płytek krwi.

Piśmiennictwo:

3 Halimeh S, de Angelis G, Sander A, Edelbusch C, Rott H, Thedieck S, Mesters R, Schlegel N i Nowak-Göttl U. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. *Klin Padiatr* 222(3), 2010; 158–163.

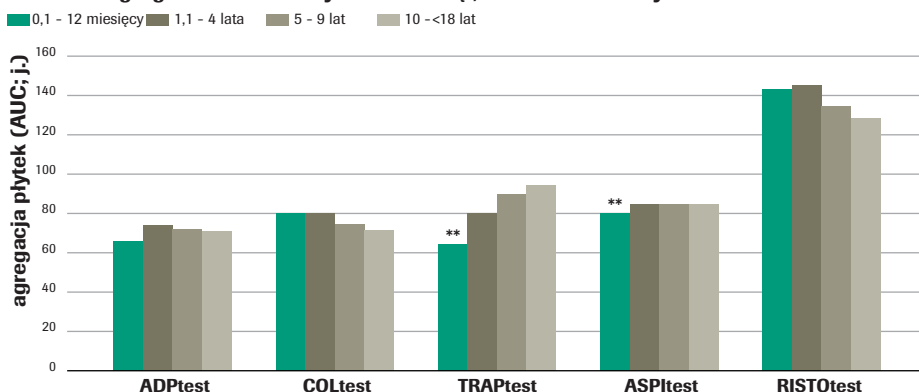
W badaniu przeprowadzonym przez Halimeha i wsp. (2010)³ oceniano wartości referencyjne dla niemowląt i dzieci w różnych grupach wiekowych (0,1–12 miesięcy, 1,1–4 lata, 5–9 lat oraz od 10 <18 lat) przy użyciu systemu Multiplate®.

Agregację płytek mierzono za pomocą testów ADPtest (ADP, 6,5μM), COLtest (kolagen 3,2μg), TRAPtest (peptyd aktywujący receptor trombiny 6; TRAP-6, 32μM), ASPItest (kwas arachidonowy 0,5 mM) oraz RISTOtest (ristocetyna 0,77 mg/ml).

U niemowląt w wieku 0,1–12 miesięcy zaobserwowano niższe wartości agregacji płytek w testach TRAPtest i ASPItest w porównaniu ze starszymi grupami wiekowymi.

A zatem wartości referencyjne dla osób dorosłych mogą być wykorzystywane do oceny czynności płytek u dzieci w wieku >1 roku życia.

Wartości agregometrii u zdrowych niemowląt, dzieci i młodzieży



** $P < 0,001$

WYTYCZNE POTWIERDZAJĄ ZASADNOŚĆ WYKONYWANIA BADAŃ CZYNNOSCI PŁYTEK

W świetle coraz większej ilości danych potwierdzających podwyższone ryzyko występowania zakrzepicy stentu i innych zdarzeń niepożądanych u pacjentów ze słabą odpowiedzią na kłopidogrel, badania czynności płytek (PFT) włączono do wytycznych na temat postępowania u pacjentów poddawanych zabiegom przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI).

Obecnie PFT są wymienione jako zalecenie klasy IIb w opublikowanych w 2011 roku wytycznych Fundacji Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego/Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Towarzystwa Angiografii i Interwencji Sercowo-Naczyniowych w kwestii przeszłokornej interwencji wieńcowej:

1. Badanie czynności płytek można rozważyć u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka niekorzystnych wyników klinicznych. (Poziom dowodów: C)
2. U pacjentów leczonych kłopidogrelem z wysoką reaktywnością płytek krwi można rozważyć zastosowanie leków alternatywnych, takich jak prasugrel lub tikagrelor. (Poziom dowodów: C)

Badania czynności płytek otrzymały także zalecenie klasy IIb od Towarzystwa Torakochirurgicznego i Towarzystwa Anestezjologów Sercowo-Naczyniowych:

Wykonywane w miejscu leczenia badanie reaktywności płytkowego receptora ADP może być uzasadnione w celu identyfikacji pacjentów bez odpowiedzi na kłopidogrel, którzy są kandydatami do wczesnej operacyjnej rewaskularyzacji wieńcowej i którzy mogą nie wymagać okresu oczekiwania przed operacją po odstawieniu kłopidogrelu. (Poziom dowodów C)

Wytyczne potwierdzają zatem zasadność wykonywania badań reaktywności płytek, które mogą wykazać, że nie jest konieczne odkładanie operacji kardiokirurgicznej w przypadku, gdy u pacjenta nie występuje efekt działania kłopidogrelu.

Wytyczne takie klasyfikują zalecenia na klasę I, klasę IIa, klasę IIb i klasę III.

Klasa I oznacza warunki lub zalecenia, co do których istnieje ogólna zgoda i/lub dowody na przydatność lub skuteczność danej metody, natomiast zalecenia klasy IIa i IIb dotyczą warunków, co do których opinie są podzielone, przy czym w klasie IIa waga dowodów świadczy na korzyść przydatności lub skuteczności danej metody, a w klasie IIb waga dowodów potwierdzających przydatność lub skuteczność metody jest mniej jednoznaczna.

Zazwyczaj, gdy dla nowych markerów z czasem gromadzonych jest coraz więcej dowodów, zalecenia w wytycznych stają się coraz silniejsze – podobną sytuację przewiduje się w odniesieniu do badań czynności płytek.

Preanalityczny system cobas p 312

Sprawne, profesjonalne zarządzanie pracą w laboratorium uważa się za główny czynnik optymalizacji kosztów laboratorium i jego jakościowego pozycjonowania na rynku. Roche oferuje pomocne w optymalizacji pracy innowacyjne systemy pre- i postanalityczne, umożliwiające zwiększenie wydajności oznaczeń, osiągnięcie dobrej współpracy z lekarzami i opieki nad pacjentami.

Rodzina urządzeń **cobas p**, służących do czynności pre- i postanalitycznych, zawierająca niezależny, w pełni automatyczny system zorientowany na zadanie (TTA) oraz system połączony z częścią analityczną – zapewniający pełną automatyzację procesu (TLA), którego z przedstawicielem jest MODULAR PRE-ANALYTICS EVO, umożliwia małym i dużym laboratorium osiągnięcie ich indywidualnych celów. Zwiększają wydajność pracy, zmniejszają jej uciążliwość, poprawiają elastyczność zadań, gwarantują pełną kontrolę i bezpieczeństwo. Dzięki nowemu systemowi do przeprowadzania czynności preanalitycznych, rodzina urządzeń **cobas p** tworzy nowy wymiar automatyzacji w laboratorium.

System preanalityczny **cobas p 312** jest wolnostojącym urządzeniem kontrolowanym przez komputer, włączonym do sieci laboratoryjnej. Służy do zarządzania próbkami, ich rejestracji, sortowania, wybiórczego zdejmowania korków i archiwizacji po zakończonej analizie. Zarządza próbkami stosowanymi w pracowniach chemii klinicznej, immunologii, hematologii, koagulologii i analizy moczu.

Od obecnej chwili profesjonalne zarządzanie laboratorium nie jest kwestią wielkości aparatury – preanalityczny system **cobas p 312** otwiera drogę ku nowemu wymiarowi wydajności i automatyzacji laboratorium.



cobas p 312
· system preanalityczny
do automatycznego
przygotowywania próbek

OPIS SYSTEMU

- Kompaktowy, wolnostojący, system otwierania próbek, sortowania i archiwizacji o programowalnym obszarze pola wejściowego i wyjściowego dla próbek
- Połączenie do sieci laboratoryjnej

NOŚNIKI PRÓBEK

- Statywy standardowe, statywy przypisane analizatorom, kosze wirówkowe i statywy do archiwizacji
- 4 szuflady dla wejścia / wyjścia próbek można załadować statywami dobranymi w zależności od własnych potrzeb.

RODZAJE PRÓBEK

- Zewnętrzna średnica próbki od 11,6 do 15,5 mm
- Wysokość całkowita od 65,5 do 108 mm
- Opcjonalnie inne rodzaje próbek

*Opracowano na podstawie
materiałów własnych Roche*

Wymiary	Połączenia	Wydajność	Opcje
▪ Szerokość: ok. 0,9 m ▪ Głębokość: ok. 1,10 m ▪ Wysokość: ok. 1,65 m ▪ Waga: ok. 310 kg	▪ Ciśnienie powietrza: min. 6 bar, maks. 6,5 bar ▪ Zużycie powietrza: ok. 20 L/min ▪ Zużycie energii: ok. 450 W ▪ Napięcie: 230 V / 50 Hz (bezpiecznik 3,15 AH)	▪ Możliwość opracowania do 450 próbek na godzinę	▪ Cichy kompresor ▪ Możliwość zdalnego dostępu do urządzenia w celach diagnostyki i serwisowania (połączenie via VPN lub modem)

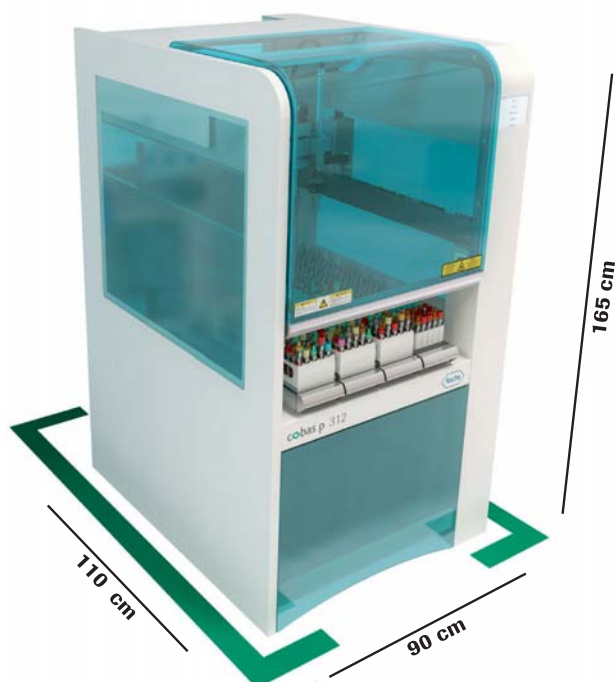
Numer katalogowy: ▪ System preanalityczny **cobas p 312**; konfiguracja standardowa: 06459315001



System preanalizyczny cobas p 312

Duże korzyści z małej powierzchni!

Aparat do automatycznego przygotowywania próbek. Zajmując niewielką przestrzeń umożliwia laboratoriom dysponującym mniejszą powierzchnią skorzystanie z pełnej optymalizacji pracy zwiększając wydajność i bezpieczeństwo.



- Rejestracja próbek
- Odkorkowywanie
- Sortowanie
- Archiwizowanie

W Laboratorium do czynności preanalizycznych zalicza się wszystkie etapy przygotowawcze przeprowadzane przed właściwą analizą próbki, takie jak: rejestracja próbki, otwieranie probówek, sortowanie i ich archiwizacja. Wykonywanie manualnie tych czynności jest skomplikowane, czasochłonne, kosztowne, a często stanowi także źródło błędów przedanalizacyjnych oraz wystawia personel laboratorium na zagrożenia związane z ekspozycją na niebezpieczny materiał biologiczny.



Nasz adres:
Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Wybrzeże Gdynskie 6B
01-531 Warszawa

obsługa klienta: tel. 22 481 54 00-05
faks 22 481 55 96
e-mail: polska.diagnostics@roche.com
internet: www.roche.pl

COBAS i LIFE NEEDS ANSWERS są znakami
towarowymi należącymi do Roche
©2012 Roche Diagnostics

centrala: tel. 22 481 55 55, 56
faks 22 481 55 99
call center: tel. 22 481 54 54
e-mail: dia.callcenterpl@roche.com

Przygotowanie do druku:
TAMKAPRESS