

Markører av betydning for diagnostikk og behandling av tarmkreft

Av Eva Hofslī¹, overlege, Dr.med og Wenche Sjørnsen², bioingeniør, Dr.scient

1) Avdeling for Hud- og Kreftsykdommer, St. Olavs hospital HF, 7006 Trondheim

2) Avdeling for patologi og medisinsk genetik, St. Olavs hospital HF, 7006 Trondheim

E-post: wenche.sjursen@stolav.no

Sammendrag

Bakgrunn: Tarmkreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge med 3 375 nye tilfeller i 2007. Median alder ved debut er om lag 70 år, men sykdommen opptrer også i yngre aldersgrupper. Ved debutalder under 50 år foreligger ofte en arvelig predisposisjon, mens enkelte har et vel-definert arvelig kreftsyndrom hvor genetisk årsak er kjent. For disse familiene er det viktig å identifisere individer med arvet genfeil for å kunne gi disse et kontrollopplegg som kan redusere dødeligheten forårsaket av tarmkreft.

Materiale og metode: Forfatterens egen erfaring med sykdommen både i klinisk og forskningsmessig sammenheng, samt på litteratursøk i PubMed med søkeordene tarmkreft, arv, mikrosatelitt instabilitet, karsinoembryonalt antigen og målstyrt terapi.

Resultater og fortolkning: Symptomer på tarmkreft er ofte endring i avføringsvaner, samt blod eller slim i avføringen. Blod i avføringen er et faresignal som alltid skal utredes nærmere. Diagnosen stilles ved rekto/kolonoskopi med biopsi. Tumors utbredelse ved diagnosetidspunktet avgjør behandlingsopplegget. Tumormarkøren karsinoembryonalt antigen (CEA) er ofte forhøyet, og benyttes i diagnostiseringen og til å følge behandlingseffekt. Ved kurativ intensjon består behandlingen av kirurgi og eventuelt kjemoterapi. Ved lokalavansert rektumcancer gis det i tillegg preoperativ strålebehandling for å skrumpe svulsten og dermed gjøre den operabel. Tarmkreft med fjernspredning behandles med ulike cellegifter og eventuelt kirurgi. Metastasekirurgi kan gi kurasjon hos enkelte. Målstyrt terapi i form av antistoffer mot epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) og vaskulær endotelial vekstfaktor er nå etablert behandlingsform. Nylig er det vist at pasienter med aktiverende mutasjon i KRAS-genet ikke har effekt av EGFR antistoff. Man er derfor bedre i stand til å identifisere pasienter som vil kunne ha nytte av slik terapi.

Nøkkelord: tykk- og endetarmskreft, CEA, MSI, målstyrt terapi

Tykk- og endetarmskreft (tarmkreft) er for både menn og kvinner den nest hyppigste kreftformen i Norge (1). I 2007 ble 3 375 pasienter diagnostisert med tarmkreft, hvorav ca. 2/3 var lokalisert i tykktarmen og resten i endetarmen (1). Insidensen av tarmkreft i Norge har vært kraftig økende de siste 50 år (2), men det er ting som tyder på at den dramatiske økningen er i ferd med å flate ut. For tykktarmskreft er kjønnsfordelingen lik, mens flere menn enn kvinner (1,5:1) får endetarmskreft (1),

Summary

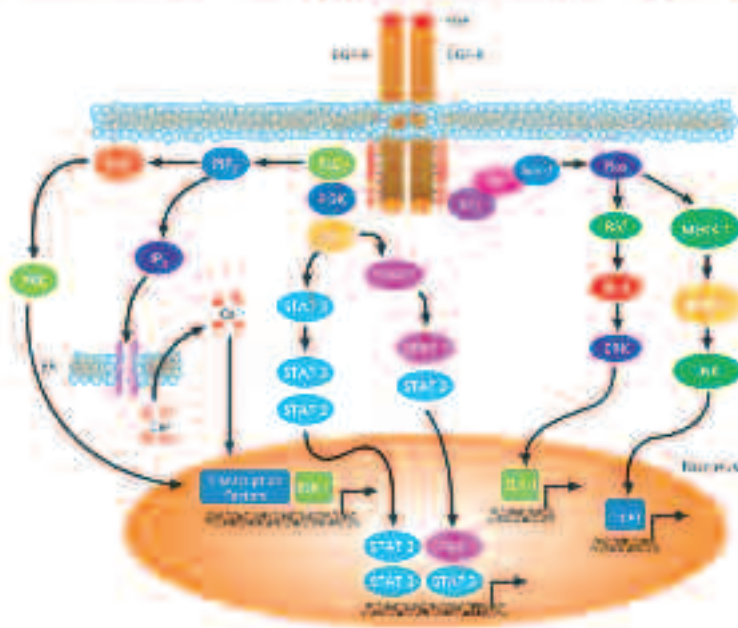
Background: Colorectal cancer is the second most frequent form of cancer in Norway with 3 375 new cases in 2007. Median debut age is about 70 years, but the disease also appears at a younger age. If the debut age is less than 50 years familiar predispositions often exist and some of the patients have a well defined inherited cancer syndrome with known genetic cause. In these families it is important to identify individuals with inherited mutation in order to carry out regular controls, which may reduce the mortality caused by colorectal cancer.

Material and method: The manuscript is based on own clinical experience and search in PubMed with search words "colorectal cancer" and "microsatellite instability (MSI), carcinoembryonic antigen(CEA), hereditary, targeted treatment".

Results and interpretation: Symptoms of colorectal cancer are often changes in bowel habits, together with blood or mucus in the stool. Blood in the stool is a warning signal that should always be examined more closely. The diagnosis is made by recto-/colonoscopy and biopsy. The stage of the disease at time of diagnosis decides the treatment strategy. The tumour marker carcinoembryonic antigen (CEA) is frequently elevated and is used both in diagnosis and in response evaluation of the treatment. By curative intention, the treatment is surgery, sometimes combined with chemotherapy. If the cancer is locally advanced in the rectum preoperative radiation therapy is used in order to shrink the tumour before surgery. Colorectal cancer with distant metastases is treated with various kinds of chemotherapy, sometimes combined with surgery. Surgery carried out on metastases may cure some patients. Targeted therapy, using antibodies against the epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor, is now an established treatment option. More recently it has been shown that patients with an activating mutation in the KRAS gene do not respond to treatment with EGFR antibody. Thus, it is possible to select patients that may benefit from such treatment.

Keywords: Colorectal cancer, CEA, MSI, targeted therapy.

EGF Receptor Signal Transduction Pathway



Figur 1. Signalveien for epidermal vekstfaktor reseptor (EGF-R). Cetuximab og panitumumab er antistoffer mot EGF-R som benyttes i 3.linjebehandling av tarmkreft. Ved en aktiverende mutasjon i et signalmolekyl (for eksempel KRAS) som er nedstrøms av reseptoren, hjelper det ikke å hemme reseptoren. Pasienter med en slik aktiverende mutasjon, får ikke denne antistoffbehandling (Sigma-Aldrich).

uten at man med sikkerhet vet årsaken til dette. Selv om median alder ved debut er om lag 70 år, opptrer tarmkreft i alle aldersgrupper, også hos helt unge. Hos disse foreligger ofte predisponerende faktorer som inflammatorisk tarmsykdom eller arv (3). Andre risikofaktorer for utvikling av tarmkreft er trolig røyking, alkohol, stort inntak av bearbeidet rødt kjøtt, lite inntak av fiber og inaktivitet (2).

Materiale og metode

Artikkelen er basert på klinisk erfaring med behandling av tarmkreft og anbefalinger fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. I databasen PubMed er det brukt søkeordene "colorectal cancer" og "MSI, CEA, hereditary, targeted treatment". Videre har vi brukt kunnskap ervervet gjennom eget forskningsprosjekt om tarmkreft og arv.

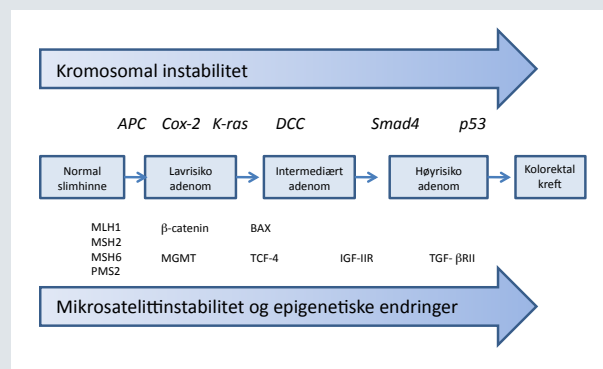
Arvelig tarmkreft

Det er beregnet at 25 – 30 prosent av pasienter med tarmkreft har en familiehistorie med tarmkreft, inklusive 5 – 10 prosent som har et arvelig syndrom forårsaket av mutasjoner i ett enkelt gen (4). Den vanligste formen for arvelig tarmkreft, Lynch syndrom (også kalt Hereditær ikke-polypøs kolorektal cancer; HNPCC), er årsak i 3 – 5 prosent av tilfellene. Lynch syndrom er forårsaket av feil i ett av fire DNA mismatch reparasjonsenzymmer (MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2). Familiær polypose er involvert i cirka én prosent. De hyppigste årsakene er feil i enten APC-genet (Familiær adenomatøs polypose; FAP) eller MUTYH-genet (MUTYH-polypose). Oversikt over de kjente arvelige tarmkreftsyndromene finnes i tabell 1 (3).

Hos 15 – 25 prosent sees en familiær opphopning uten at den bakenforliggende genetiske årsaken er kjent. I disse tilfellene er det trolig en mer sammensatt årsak av både lavpenetrante genvarianter og miljøfaktorer.

Diagnostikk

Symptomer på tarmkreft er ofte endring i avføringsvaner (diaré/obstipasjon), blod eller slim i avføringen og eventuelt jernmangelanemi (5). Symptomer på tarmobstruksjon kan også foreligge. Ved langtkommen sykdom kan symptomer som nedsatt matlyst, vekttap og redusert allmenntilstand opptre. Det er svært viktig at blod i avføringen hos en tidligere frisk person tas på alvor, og at det fører til henvisning til ano/rekto/kolonoskopi. Det skjer ofte at diagnostiseringen blir forsinket fordi pasienten feilaktig får hemoroider som diagnose. Dersom pasienten selv har observert blod er det unødvendig å sjekke for occult blod i avføringen med for eksempel Hemofec®/



Figur 2. Karakteristikk ved to hovedveier for utvikling av tarmkreft. Den kromosomale instabile veien står for cirka 85 prosent av tilfellene, mens den mikrosatelitt instabile veien står for cirka 15 prosent av tilfellene. Den mikrosatelitt instabile veien kan være forårsaket av epigenetiske endringer (metylering) i MLH1-promotoren (sporadisk tarmkreft) eller en nedarvet genfeil i en av mismatch reparasjonsenzymene (MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2) (15).

Tabell 1:

Oversikt over ulike typer arvelige tarmkreftsyndromer, og hvilke analyser som utføres i Norge

Syndrom	Gen involvert	Analyse
Lynch syndrom/HNPCC	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	MSI-fragmentanalyse IHC MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 Mutasjonsanalyse MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
Familiær adenomatøs polypose	APC	Mutasjonsanalyse APC
MUTYH polypose	MUTYH	Mutasjonsanalyse MUTYH
Cowden syndrom	PTEN	Mutasjonsanalyse PTEN
Peutz-Jeghers syndrom og Juvenil polypose	STK11(LKB1) SMAD4/DPC4	Gjøres ikke i Norge (sendes til utlandet)

Hemoccult-II®. Dette fordi svulster kan blø periodevis; en negativ test for occult gastrointestinal blødning utelukker derfor hverken blødning eller svulst.

Diagnosen stilles ved rekto/kolonoskopi med biopsi (1). CT thorax/abdomen/bekken hører med i preoperativ kartlegging for å avklare spredningsstatus. I tillegg utføres MR bekken dersom det foreligger cancer i rektum (6). Dette for å vurdere om svulsten lar seg operere primært, eller om det er behov for preoperativ strålebehandling kombinert med cellegift (radio-kjemoterapi).

Patologi

De aller fleste svulster i tarm er adenokarsinomer. Kun i få prosent av tilfellene foreligger sjeldne typer som neuroendokrin svulst, lymfom, plateepitelkarsinom eller andre. En patologisk beskrivelse skal inneholde opplysninger om grad av differensiering (lav, middels, høy), grad av mucinøst og signetringcelle-innslag, hvorvidt det foreligger karinvasjon og lymfocytinfiltrasjon, og hvorvidt det er spredning til lokale/regionale lymfeknuter. For en fullstendig undersøkelse med hensyn på prognostisering, kreves det at minst 12 lymfeknuter er undersøkt (5).

TNM stadieinndelingen som brukes for å beskrive

svulstenes utbredelse ved diagnosetidspunktet, beskriver tumorens størrelse (T), hvorvidt det foreligger metastaser til lokale/regionale lymfeknuter (N), og om det foreligger fjernmetastaser (M) (7) (tabell 2). TNM klassifikasjonen har tatt over etter Dukes klassifikasjonen, men Dukes brukes ofte fortsatt parallelt med TNM (tabell 3).

Blodprøver

Det tas blodprøver rutinemessig for å sjekke hematologisk status, lever- og nyrefunksjon (5). Tumormarkøren karsinoembryonalt antigen (CEA) tas rutinemessig når kreft i tarmen er påvist. CEA er ikke egnet som screeningmarkør for tarmkreft, men brukes i oppfølgingen av pasienten for å påvise et eventuelt tidlig residiv eller som hjelp i monitorering av behandlingseffekt (5, 8). I det siste er det reist tvil om nytten av CEA i den postoperative oppfølgingen av pasienter med tarmkreft (9). CEA kan være forhøyet også ved andre kreftformer, og i enkelte tilfeller også hos personer uten kreft (inflammatorisk tarmsykdom som ulcerøs colitt og Crohns sykdom, divertikulose i tykktarm, leverlidelser og lungeinfeksjoner). Røykere har normalt litt høye CEA-verdier. Ulike immunologiske metoder brukes for å måle CEA i blod, og dette utføres på medisinsk biokjemisk laboratorium.

Tabell 2:

TNM-klassifisering av tarmkreft TNM-systemet (Tumor Node Metastasis)

- TX: Tumors utbredelse kan ikke vurderes
- Tis: Tumor in situ
- T1: Tumor i submucosa
- T2: Tumor i muscularis propria
- T3: Tumor i perirektalt/perikolisk fettvev
- T4: Tumor invaderer naboorganer
- N0: Ingen regionale lymfeknutemetastaser
- N1: Metastase i 1 – 3 lymfeknuter
- N2: Metastaser i 4 eller flere lymfeknuter
- M0: Ingen fjernmetastaser
- M1: Fjernmetastaser

Prognose

Overlevelsen ved tarmkreft er betydelig bedret siden 1950-tallet (1). Overlevelsen er sterkt avhengig av stadiet ved diagnosetidspunktet, og TNM-stadiet er fortsatt den viktigste prognostiske faktor ved tarmkreft. Dette til tross for at det de siste 10-15 år er utført storskala molekylærbiologisk kartlegging av tarmkreft, og kunnskapen om tarmkrefts utvikling, genotype og fenotype har økt kolossalt. Helbredelsesprosenten er høy (90 prosent) ved stadium II uten lymfeknutemetastaser, mens den er omkring 70 prosent dersom lymfeknutemetastaser foreligger (tabell 3) (10). Om lag halvparten av pasientene utvikler metastaser i forløpet av sykdommen, og om lag 25 prosent har metastaser ved diagnosetidspunktet (5, 10). Relativt få av disse helbredes, men median overlevelse har økt betraktelig det siste tiåret etter introduksjon av mer effektive cellegifter (20 måneder) (5, 11).

Behandling

De fleste pasienter opereres primært med fjerning av moder-svulsten (5, 11). Hvis det foreligger fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (om lag 25 prosent), vurderes behandlingsstrategien ut fra flere faktorer og helst etter drøfting i tverrfaglige team (onkolog, kirurg, radiolog og eventuelt patolog). I dag er det mer vanlig at pasienter som har metastaser på diagnosetidspunktet (synkrone metastaser) starter med kjemoterapi i stedet for å bli operert først, men kirurgi av primærsvulsten vurderes selvsagt i de tilfeller der obstruksjon truer pasienten. I slike tilfeller kan en avlastende stomi eller stent være et alternativ til kirurgi.

Ved lokalavansert endetarmskreft gis det preoperativ radiokjemoterapi i fem uker (en 2 Gys fraksjon daglig mandag-fredag), og pasienten opereres seks – åtte uker etter avsluttet behandling (5, 12). Det er vurdert at om lag 30-40 prosent av pasienter med endetarmskreft har behov for slik neoadjuvant behandling.

Hvis histopatologisk undersøkelse viser at det foreligger spredning til lymfeknuter (N1-2; Dukes C), skal pasienten tilbys postoperativ (adjuvant) cellegift i 6 måneder (5, 10). En slik behandling er vist å bedre overlevelsen med omlag 12 prosent (5, 10).

Hvis pasienten har fjernspredning, skilles mellom mulig kurativ, livsforlengende palliativ og symptomlindrende palliativ behandling. Siste år har andelen pasienter som opereres for lever- og lungemetastaser vært økende, og flere studier viser at fem års overlevelse ved metastasekirurgi ligger rundt 30 – 40 prosent (5, 13). Slik kirurgi kombineres ofte med cellegift-behandling.

Flere cellegifter benyttes i behandlingen av tarmkreft. 5-fluorouracil (5-FU) har vært brukt i over 50 år, og er fremdeles hjørnesteinen i behandlingen. På slutten av 90-tallet ble det vist at både irinotekan og oksaliplatin er effektive cellegifter ved denne typen kreft, og i dag brukes ulike kombinasjoner av disse tre cellegiftene (5, 11).

Målstyrt terapi og KRAS

Storskala molekylærbiologisk kartlegging av ulike kreftsvulster har ført til en eksplosiv utvikling av kreftmedisiner som er rettet mot spesifikke mål på/i kreftcellen eller dens nærmiljø. Slik målstyrt/skreddersydd terapi er også tatt i bruk ved tarmkreft.

Det har lenge vært kjent at epidermal vekstfaktorreseptoren (EGF-R) er overuttrykt i majoriteten av tarmkreft. Antistoff rettet mot EGF-R eller småmolekylære stoffer som går intracellulært og blokkerer ulike trinn i EGF-R signalveien (tyrosinkinasehemmere), er utviklet og testet ut i en rekke studier. Ved tarmkreft er det først og fremst antistoff som har vist seg å være effektive, og antistoffene cetuximab og panitumumab er i bruk i 3. linjes behandling ved metastatisk tarmkreft (5, 11). I 2008 kom det et viktig gjennombrudd i forskningen omkring bruken av antistoff mot EGF-R ved tarmkreft, da det ble vist at kun pasienter med vill-type av KRAS-genet har nytte av slik behandling (5). Ingen pasienter med mutert KRAS har nytte av antistoff rettet mot EGF-R (cetuximab og panitumumab). Mutasjonen i KRAS er aktiverende, og de muterte cellene står og fyrer uavhengig av hva som skjer på overflaten (figur 1). De mest aktuelle stedene i KRAS-genet kan testes for forekomst av mutasjon i DNA isolert fra tumorvev (primærtumor eller metastaser). I tumorvevet vil det alltid være en viss andel normalceller tilstede, og det er viktig ved utvelgelse av prøvemateriale at det er høy forekomst av tumorceller, helst mer enn 50 prosent.

Bevacizumab er et antistoff som er godkjent brukt i 1. linjes behandling av metastatisk tarmkreft, og da i kombinasjon med 5-FU/irinotekan (5, 11). Antistoffet er rettet mot VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor), og griper inn i neovaskulariseringen av kreftsvulsten. På grunn av høye kostnader ved bruk av antistoff mot EGF-R og VEGF, har helsemyndighetene i Norge besluttet at bruken av disse skal registreres i såkalt fase IV studier (studier som gjøres etter at det er gitt markedsføringstillatelse for et medikament) (14).

Tarmkreft og arv

Å identifisere individer med en økt arvelig risiko for tarmkreft er viktig for å kunne gi disse et kontrollopplegg som kan redusere dødeligheten forårsaket av denne sykdommen. Kontrollopplegget består av jevnlig koloskopi, og ved funn av forstadier til kreft (adenomer), blir disse fjernet. For å finne familiens genfeil, må man ha en blodprøve fra en affisert slektning. Hvis det blir identifisert en genfeil hos en person som har vært syk, og denne genfeilen gir økt risiko for sykdom, kan denne benyttes som en prediktiv/presymptomatisk test hos slektninger.

Tabell 3:

Relativ femårsoverlevelse i Norge etter TNM-stadium og Dukes' klassifikasjon (Kreftregisteret 2006)

Stadium	TNM	Dukes	Relativ overlevelse (K = kvinner, M = menn)
Lokalisert			
I	T1-2,N0,M0	A	89,0 (K), 91,2 (M)
II	T3-4,N0,M0	B	
Regional spredning			
III	T1-4,N1-2,M0	C	71,1 (K), 71,0 (M)
Fjernmetastaser			
IV	T1-4,N0-2,M1	D	8,6 (K), 7,4 (M)

Når det gjelder den molekylærgenetiske mekanismen for tarmkreft, skilles det mellom den mikrosatelitt instabile (MSI) veien (cirka 15 prosent) og den kromosomal instabile veien (cirka 85 prosent) (figur 2) (15).

Den mikrosatelitt instabile veien kan igjen inndeles i sporadisk tarmkreft (skyldes hypermetylering av MLH1 promotoren) og arvelig Lynch syndrom (kimbanemutasjon i MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2). MSI oppstår fordi replikasjonsfeil ikke blir reparert når det foreligger feil i DNA mismatch reparasjons (MMR) systemet. Dette kan sees som endret lengde av mikrosatelittsekvenser (1-2 repeterte nukleotider) i DNA fra tumorvev, sammenlignet med normalvev. Som normalvev kan blodprøve benyttes. For å få en indikasjon på hvilket gen som er defekt, kan det gjøres immunohistokjemi med antistoffer mot MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2. Hvis det er bortfall av protein, er det en indikasjon på at det er feil i dette genet. For å finne genfeilen, blir aktuelt gen sekvensert.

Hvis det er bortfall av MLH1-protein, kan dette skyldes metylering av MLH1-promotoren. Derfor kan det gjøres metyleringsanalyse av MLH1-promotoren for å skille mellom arvelig og sporadisk MSI tarmkreft. En annen indikasjon på at det er en sporadisk MSI tarmkreft, er forekomst av en spesiell mutasjon i onkogenet BRAF (i kodon 600), som ikke forekommer ved Lynch syndrom.

Gendiagnostikk for de arvelige polyposesyndromene gjøres ved å direkte sekvensere APC- og MUTYH-genene. Tabell 1 viser en oversikt over genanalysene som gjøres i Norge for diagnostikk av arvelig tarmkreft.

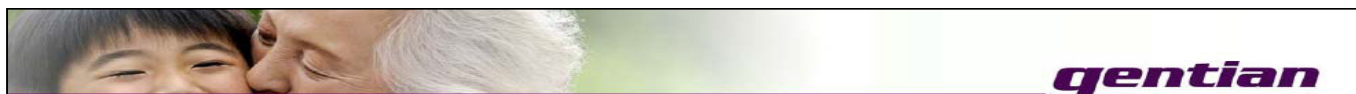
Oppsummering

Tarmkreft rammer over 3000 nordmenn årlig, og skyldes trolig både arv og ulike miljøfaktorer. Funn av blod i avføringen skal tas på alvor og føre til utredning. Ved tidlig debut må arvelige kreftsyndromer eller familiær predisposisjon mistenkes og utredes. Prognosen avhenger av sykdomsutbredelsen ved diagnosetidspunktet. Behandlingen er multimodal, og tett samarbeid mellom ulike spesialister er nødvendig for å vurdere

den riktige behandlingen for hver enkelt pasient. Målstyrte kreftmedisiner er tatt i bruk i behandlingen av disse pasientene. Både overlevelsen totalt, samt leveutsikter ved metastatisk sykdom, er bedret de siste årene.

Litteraturhenvisninger

1. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2007 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway, Oslo: Cancer Registry of Norway, 2008.
2. Bray F, Wibe A, Dørum LMR, Møller B. Tykktarms- og endetarmskreft i Norge – epidemiologi. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127:2682-7.
3. Møller P, Stormorken A, Apold J. Arvelig tarmkreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126:1937.
4. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003; 348(10):919-32.
5. <http://ngicg.no/wp/> (9.3.2009).
6. Kjellmo Å, Drolsum A. Diagnostikk og stadieinndeling av kolorektal kreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127:2824-8.
7. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 7. utg. New-York: Springer-Verlag, 2006: 107-17.
8. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. Eur J Cancer 2007; 43(9):1348-60.
9. Kørner H, Søreide K, Stokkeland PJ, Søreide JA. Diagnostic accuracy of serum-carcinoembryonic antigen in recurrent colorectal cancer: a receiver operating characteristic curve analysis. Ann Surg Oncol. 2007; 14(2):417-23.
10. Dahl O. Adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 3094 – 6.
11. Sørbye H, Braendengen M, Balteskard L. Palliativ kjemoterapi og strålebehandling ved metastatisk kolorektal cancer. Tidsskr Nor Lægeforen. 2008; 128(2):194-7.
12. Balteskard L, Vonen B, Frykholm G, Dahl O et al. Strålebehandling av endetarmskreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127(23):3090-3.
13. Søreide J A, Eiriksson K, Sandvik O, Viste A et al. Kirurgisk behandling av levermetastaser fra kolorektal kreft. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128:50-3.
14. <http://www.kvalitetogprioritering.no/Saker/12213.cms> (9.3.2009).
15. Søreide K, Janssen EA, Søiland H, Kørner H et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. British Journal of Surgery 2006; 93:395-406.



gentian

CYSTATIN C

**Fremtidens nyreparameter
Mer sensitiv enn kreatinin**

- **GENTIAN Cystatin C** – størst i Norden!
- **Latex nanoparticle** immunoassay
- **Klar til bruk** reagenser - CE merket
- **For rutine** klinisk kjemi instrumenter
- **Ressursbesparende**, enkel og økonomisk
- **Kalkulert GFR_{CystC}** viser god korrelasjon med GFR clearance referanse (Iohexol)
- **Høy kvalitet**, presisjon og nøyaktighet
- **> 2 år shelf life / > 2 mnd on-board**

Et selskap i TRIOLAB gruppen
BERGMAN
Diagnostika

Kontakt: 98209192
jwk@bergmandiag.no

www.bergmandiag.no