

# Sérové kostní markery u metastáz karcinomu prostaty

## Úvod

Kostní markery, zejména **PINP** (prokollagen typu I N terminální propeptid) a **β-CTx** (β-CrossLaps, C-terminální telopeptid), jsou doporučovány v diagnostice kostního rozsevu i hodnocení efektu terapie u různých solidních tumorů (1,2).

Vzhledem k výrazně se zvyšující incidenci karcinomu prostaty se i vyšetření indikovaná pro potvrzení diagnózy a hodnocení efektu terapie kostních metastáz dostávají stále více do naší pozornosti.

## Cíl práce

Cílem práce bylo vyhodnocení souboru nemocných karcinomem prostaty se suspektními kostními metastázami vzhledem k hodnotě kostních markerů PINP a β-CTx, vyhodnocení validity těchto vyšetření, jejich vzájemné srovnání, případně srovnání s hodnotami scintigrafie provedené v intervalu do 1 měsíce od vyšetření kostních markerů. U některých nemocných (sledovaných nejméně 3 měsíce v terapii) bylo již možno hodnotit také kostní markery vzhledem k efektu terapie. Současně jsme sledovali i dynamiku nádorového markeru PSA.

## Pacienti a metody

PINP, β-CTx i nádorový marker PSA (total i free PSA) byly stanoveny v souboru 55 pacientů průměrného věku 70,2 roků (54 - 83) let léčených pro karcinom prostaty v MOÚ Brno. Kostní markery byly vyšetřovány na imunoanalýzátoru Elecsys ROCHE metodou ECLIA, PSA metodou MEIA na přístroji AxSYM Abbott.

Byly hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifická, pozitivní a negativní prediktivní hodnota) při doporučené referenční hodnotě, ROC křivky, plocha pod křivkou (AUC). Bylo prováděno určování optimální referenční hodnoty, bodové odhady parametrů validity byly doprovázeny výpočtem 95% konfidenčních intervalů. Bylo provedeno porovnání ploch pod ROC křivkami AUC dle Van der Waerden testu, vyhodnocení kostních markerů při odpovědi k terapii bylo provedeno metodami ANOVA, t-testem, Wilcoxonovým, Spearmanovým a mediánovým testem.

## Výsledky

V souboru 55 pacientů, u kterých byly kostní markery vyšetřovány, byly kostní metastázy následně prokázány pomocí RTG nebo CT (computer tomografie) u 52 nemocných. U zbylých 3 nemocných byl nález pouze suspektní dle scintigrafie kostí. V několika případech byla naopak scintigrafie negativní a metastázy byly prokázány pomocí CT (computer tomografie). Pacienti byli léčeni hormonální terapií nebo chemoterapií (Taxotere). Efekt terapie po 3 měsících bylo možno hodnotit jako parciální remise (PR) v 19 případech.

Při referenční hodnotě PINP 62,6 ug/l jsme při specifitě 90%, 95% CI (75,7%, 100,0%) prokazovali přítomnost kostního rozsevu při senzitivitě 77,8%, 95% CI (64,2%, 91,4%), PV+ činila 93,3%, 95% CI (84,6%, 100,0%) a PV- 68,0%, 95% CI (49,3%, 86,7%), plocha pod křivkou (AUC) byla 0,86477.

β-CTx při původní referenční hodnotě 800 ng/l (doporučované pro muže této vě-

kové skupiny) a specifitě 95% měl senzitivitu jen 42%, PV+ 93% a PV- 46%. Používanou referenční hodnotu je však vhodné snížit na poloviční hodnotu (410 ng/l), kdy při lepší specifitě = 94,4%, 95% CI (84,1%, 100,0%) senzitivita = 66,7%, 95% CI (51,3%, 82,1%), při PV+ = 95,8%, 95% CI (88,0%, 100,0%), a PV- = 60,0%, 95% CI (42,2%, 77,8%), budeme pracovat při výhodnějších parametrech validity.

Statisticky významnou diferenci pro pro PINP i pro β-CTx jsme vzhledem k efektu terapie prokázali u parciální remise (PR) versus progresu choroby (PD) dle všech testů - ANOVA, t-test, Wilcoxonův test a mediánový test, jak udávají tabulky č. 1 a 2.

Analysis of Variance for Variable PINP		
klin. stav	N	Mean
PR	19	46.489474
PD	36	451.098333

ANOVA p-value 0.0392  
Wilcoxonův test p-value <0.0001  
Mediánový test p-value <0.0001

Tab.1: Srovnání hodnot PINP ve skupině s efektem terapie (PR) a bez efektu (PD)

Analysis of Variance for Variable β-CTx		
klin. stav	N	Mean
PR	18	0.277389
PD	36	1.146194

ANOVA p-value 0.0032  
Wilcoxonův test p-value <0.0004  
Mediánový test p-value <0.0001

Tab.2: Srovnání hodnot β-CTx ve skupině s efektem terapie (PR) a bez efektu (PD)

Ve skupině PD je vzájemná korelace PINP s β-CTx statisticky významná s  $r_s=0.81$  při p-value < 0.0001.

Scintigrafické vyšetření se nepodařilo zajistit u všech nemocných v požadovaném měsíčním intervalu od vyšetření kostních markerů, proto korelace těchto vyšetření v této práci není hodnocena.

Obr.1 uvádí ROC křivky pro P1NP a  $\beta$ -CTx vzhledem k přítomnosti kostních metastáz u nemocných s karcinomem prostaty.

Nádorový marker PSA progresi choroby odrážel při 90% specifčnosti se senzitivitou asi 61%. U této diagnózy však bývá větší důraz kladen na potlačení falešné negativity, tedy na vysokou senzitivitu (nejméně 90%) vyšetření PSA. Situaci dále komplikuje rozdílná referenční hodnota dle věku a vyšetřování poměru free PSA / celkový PSA.

## Diskuse

Karcinom prostaty v ČR je v současnosti nejčastější malignitou u mužů - v posledních letech incidence narostla o více než 50% a je vyšší než u bronchogenního karcinomu. Hladina PSA v séru bývá zvýšena u 30-50% nemocných s benigní hyperplázií prostaty a u 25-92% nemocných s prostatickým karcinomem. Vzhledem ke sledování nemocných s karcinomem prostaty je PSA považován za nejcitlivější marker pro sledování progresu nádoru a odpovědi na léčbu. Přetrvávání zvýšené hladiny je téměř ve 100% spojeno s návratem choroby. Hormonální léčba a chemoterapie mají své místo v léčbě nádorů generalizovaných a v případech, kdy pro vysoký věk nebo celkově špatný stav není radikální léčba možná. Karcinom prostaty bývá jedním ze tří nejčastějších nádorových onemocnění, u kterých bývají prokazovány kostní metastázy (také karcinom prsu a plic). Každá remodelace skeletu bývá spojena s odbouráváním kostní hmoty, která je více než z 90 % (organické hmoty) tvořena kolagenem typu 1. Kolagen 1 je odvozen z prokolagenu typu 1, který je syntetizován fibroblasty a osteoblasty. Propeptidy N-(amino) i C-(karboxy) terminální části molekuly jsou vytvořeny působením specifických proteináz během přeměny prokolagenu v kolagen, který je následně začleněn do kostní hmoty. Při těchto procesech se malé peptidové fragmenty nacházejí v moči a v určitém množství se dostávají také do krevního řečiště.

N-(amino) propeptid P1NP je specifický

indikátor depositu kolagenu 1. Proto je definován jako marker novotvorby kostí. Během tvorby kolagenu 1 je P1NP uvolňován do intracelulárního prostředí a následně do krevního oběhu. P1NP je tvořen jako trimer, vzhledem k tomu, že i prekurzor-prokolagen je rovněž trimerem, avšak je velmi rychle štěpen na monomery v důsledku degradačních procesů. U žen léčených pro osteoporózu je očekáván při dobrém efektu terapie nejméně 40% pokles P1NP po 6 měsících léčení (3). U pacientek s karcinomem prsu byly hodnoty P1NP v séru po operaci (4) i po chemoterapii (5) shledány negativním prognostickým parametrem vzhledem k přežívání. Nejvíce prací se zabývá sledováním tohoto parametru u karcinomu prostaty (6).

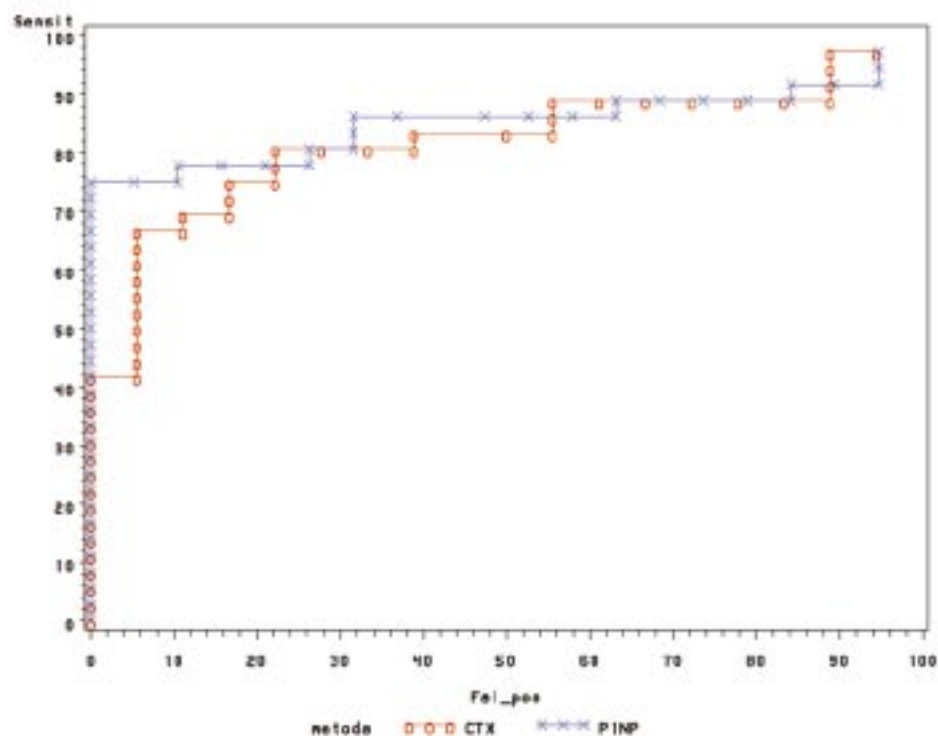
$\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTx) je jedním z markerů kostní resorpce. Srovnávacími studiemi bylo zjištěno, že  $\beta$ -Cross Laps vykazuje mnohem lepší klinickou citlivost než spojky (deoxy)pyridinolinové. Stanovení  $\beta$ -CTx se doporučuje v souvislosti s monitorováním účinnosti antiresorpční terapie (např. bisfosfonáty, HRT) při osteoporóze nebo jiných kostních onemocněních (7,8). Takto lze účinky terapie monitorovat už v průběhu několika týdnů. Z celé řady markerů kostního metabolismu (9) se tyto dva v poslední době dostávají do popředí zájmu (10, 11, 12).

Obecně také vyšetřování nádorových markerů bývá považováno za vhodné

u kostního rozsevu nádorového onemocnění (13). Terapie bisfosfonáty představuje profit pro tyto nemocné, i když se jedná jen o podpůrnou a život neprodlužující terapii (14). Radioterapie může dlouhodobým zvýšením metabolismu kolagenu typu 1 ovlivnit také hladiny kostních markerů, zejména  $\beta$ -CTx (15). Skutečnost, že normalizace biochemických markerů kostní formace koreluje s klinickým benefitem terapie u pacientů s metastatickou formou rakoviny prostaty prokazují ve své práci také další autoři (16).

V poslední době se v rámci možného terapeutického využití u kostního rozsevu karcinomu prostaty studuje také inhibiční efekt matrix-metaloproteinázy MMP-7 na aktivitu osteoklastů (17) spolu s cathepsinem-K a apolipoproteinem D.

U karcinomu prostaty jsou pro kostní markery, zejména pro P1NP, popisovány lepší výsledky než u karcinomu prsu v detekci i sledování terapie kostních metastáz. Zřejmě to souvisí s převažujícím typem kostních metastáz u karcinomu prostaty, přestože často bývají popisovány smíšené osteolytické i osteoplastické metastázy. Nicméně v mnoha publikacích jsou P1NP i  $\beta$ -CTx referovány jako nejlepší kostní markery k detekci kostních metastáz u karcinomu prostaty (18, 19, 20) a naše práce tyto výsledky také potvrzuje. Naše výsledky naznačují, že i přes poměrně dobrou validitu vyšetřovaných kost-



Obr. 1: ROC křivka pro obě metody kostních markerů v souboru nemocných karcinomem prostaty s metastázami do kostí

ních markerů není možno perspektivně počítat s nahrazením vyšetření scintigrafického, jak předpokládají i jiné práce (20).

Kostní metastázy jsou zodpovědné za významnou část morbidity onkolo-

gických pacientů, ať už tím, že způsobují patologické kostní zlomeniny, nebo tím, že přispívají ke vzniku nádorem indukované hyperkalcémie či dalšími mechanismy (21) a této problematice je

nutno věnovat náležitou pozornost.

*Práce byla provedena v rámci plnění Vědecko - výzkumného záměru MZ 00020980501-5.*

## Literatura:

1) Schoenberger J., Rozeboom S., Wirthgen-Beyer E. and Eilles C. Evaluation of the clinical value of bone metabolic parameters for the screening of osseous metastases compared to bone scintigraphy. *BMC Nuclear Medicine* 2004, 4:3, [www.biomedcentral.com/1471-2385/4/3](http://www.biomedcentral.com/1471-2385/4/3)

2) Koizumi M, Yamada Y, Takiguchi T, Nomura E, Furukawa M, Kitahara T, Yamashita T, Maeda H, Takahashi S, Aiba K, et al. Bone metabolic markers in bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1995;121(9-10):542-8.

3) Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibel M.J., Stepan J.: The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2000, Supl.6, S2-17.

4) Jukkola A, Bloigu R, Holli K, Joensuu H, Valavaara R, Risteli J, Blanco G. Postoperative PINP in serum reflects metastatic potential and poor survival in node-positive breast cancer. *Res*. 2001 Jul-Aug;21(4B):2873-6

5) Jensen BV, Johansen JS, Skovsgaard T, Brandt J, Teisner B. Extracellular matrix building marked by the N-terminal propeptide of procollagen type I reflect aggressiveness of recurrent breast cancer. *Int J Cancer*. 2002 Apr 1;98(4):582-9.

6) Diaz-Martin MA, Traba ML, De La Piedra C, Guerrero R, Mendez-Davila C, De La Pena EG. Aminoterminal propeptide of type I collagen and bone alkaline phosphatase in the study of bone metastases associated with prostatic carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999 Apr;59(2):125-32.

7) Lipton A, Costa L, Ali S, Demers L Use of markers of bone turnover for monitoring bone

metastases and the response to therapy. *Semin Oncol*. 2001 Aug;28(4 Suppl 11):54-9.

8) Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, Saad F, Zheng M, Hei YJ, Seaman J, Cook R.: Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1; 23(22):4925-35. Epub 2005 Jun 27.

9) Brown JE Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 5;97(1):59-69.

10) Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hosslin K, Semjonow A, Sinha P, Loening SA, Schnorr D.: Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer*. 2004 Sep 20;111(5):783-91.

11) Koizumi M., Takahasi S., Ogata E.: Comparison of serum bone resorption marker in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res*. 2003, 23, 4095-4099.

12) Seregini E, Martinetti A, Ferrari L, Bombardieri E.: Clinical utility of biochemical marker of bone remodelling in patients with bone metastases of solid tumors. *Q J Nucl Med*. 2001 Mar;45(1):7-17

13) Oremek GM, Weis A, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Diagnostic value of bone and tumour markers in patients with malignant diseases. *Anticancer Res*. 2003 Mar-Apr;23(2A):987-90

14) Clamp A, Danson S, Nguyen H, Cole D, Clemons M. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease. *Lancet Oncol*. 2004 Oct;5(10):607-16.

15) Sassi M, Jukkola A, Riekkö R, Hoyhtya M, Risteli L, Oikarinen A, Risteli J. Type I collagen turnover and cross-linking are increased in irradiated skin of breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2001 Mar;58(3):317-23.

16) Yoshida K., Sumi S., Arai K., Koga F., Umwega H., Hosoya Y., Honda M., Yano M., Moriguchi H., Kitahara S.: Serum concentration of type I collagen metabolism as a quantitative marker of bone metastases in patients with prostate cancer. *Cancer* 1997, 80, 1760-1767.

17) Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, Martin MD, Kawai N, Singh RK, Vargo-Gogola TC, Begtrup JL, Peterson TE, Fingleton B, Shirai T, Matrisian LM, Futakuchi M.: MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL. *Cancer Cell*. 2005 May;7(5):485-96.

18) de la Piedra C, Castro-Errecaborde NA, Traba ML, Mendez-Davila C, Garcia-Moreno C, Rodriguez de Acuna L, Rodriguez-Molina J.: Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta*. 2003 May;331(1-2):45-53.

19) de la Piedra C, Castro-Errecaborde NA, Traba ML, Mendez-Davila C, Garcia-Moreno C, Rodriguez de Acuna L, Rodriguez-Molina J. Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta*. 2003 May;331(1-2):45-53

20) Ebert W, Muley T, Herb KP, Schmidt-Gayk H. Comparison of bone scintigraphy with bone markers in the diagnosis of bone metastasis in lung carcinoma patients. *Anticancer Res*. 2004 Sep-Oct;24(5B):3193-201

21) Adam Z., Ševčík P., Vorlíček J., Mistrík M. a kol.: Kostní nádorová choroba. *Grada, Avicenum* 2005, s. 6.

## FDA schválila novou řadu analyzátorů cobas 6000

Cobas c501 pro klinickou chemii a cobas e601 pro imunoanalýzu budou sloužit jako platformy o sedmi různých konfiguracích. Jsou speciálně vyvinuty pro potřeby středně velkých laboratoří.

Řada cobas 6000 poskytuje zhruba 95 % testů (130) rutinně prováděných v laboratořích střední velikosti. Dovoluje provést 1 170 testů za hodinu včetně STAT módu. Řada cobas 6000 umožňuje

automatizaci s využitím systému Modular Pre-analytics, eliminuje tak přípravu vzorků off-line a redukuje potenciální lidskou chybu.