

Kostní marker ICTP v diagnóze a monitorování kostních metastáz ca prostaty a prsu

Nekulová M., Pecen L.*, Čapák I.,
Petráková K., Valík D.

Masarykův onkologický ústav, Brno,
*Ústav informatiky AV ČR, Praha

Pokroky v onkologii v r. 2010

(zpráva ASCO, JCO/2/2, duben 2010)

- **Od r. 1990 v USA klesla mortalita na malignity o 15%!**
- **2/3 pacientů přežívají 5 a více let od data diagnózy (2x více).**
- **Výrazně se zvýšila kvalita života nemocných.**
- **Byla zahájena éra personalizované medicíny a cílené terapie s ohledem na genetiku jedince.**
- **Ale předpokládá se zdvojnásobení incidence malignit do r.2020!**
- **V USA 32% nemocných s nádorem nemá ZP a 1/4 pacientů se v důsledku tohoto neléčí!**



Primární prevence nádorových chorob stále není dostatečná

- **tabakismus – boj proti němu:** už déle než půlstoletí je znám rozhodující (asi 90%) vliv kouření cigaret na tvorbě zhoubných nádorů plic, ale i značný význam při vzniku nádorů dutiny ústní, hltanu, hrtanu, jícnu, močového měchýře, slinivky břišní, ledvin a pravděpodobně i dalších orgánů.
- V Anglii 1 rok po zákazu kouření poklesl počet infarktů o 10%!
- Efekt vzhledem k nádorovým chorobám se projeví později.
- **Vliv výživy je velmi významný.**
- **karcinogenní látky v pracovním prostředí a alkohol**
- ochrana kůže před ultrafialovou složkou slunečního záření
- význam sexuálních faktorů a reprodukčních funkcí
- dále studovat hormonální vlivy na onkogenezu
- **Existuje nezanedbatelná možnost využití preventivních prohlídek včetně laboratorních (OK a další).**

Kostní metastázy jsou častou komplikací u karcinomu prsu, prostaty, plic i jiných malignit.

- V patogenezi kostních metastáz se uplatní interakce různých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF, TGF), které vedou k aktivaci osteoklastů a k resorpci kosti.
- **Cílem léčby je omezit nežádoucí důsledky kostních metastáz (bolest, hyperkalcémii, patologické fraktury, kompresi míchy) a zlepšit kvalitu života nemocných.**
- Zvláště vhodné v terapii jsou bisfosfonáty, protože tlumí nejen bolest, ale efektivně snižují hyperkalcémii svým tlumivým účinkem na aktivitu osteoklastů. Potřebují marker efektu terapie.



vyšetření kostního metabolismu

NOVOTVORBA

OSTEORESORPCE

*S-osteokalcin

*U-deoxypyrid./kreat

*S-isoALP

* U(S)-telopeptid(NTx),

*S-PICP

↓
*(dU-hydroxyprolin), **S-CTX**

*S-PINP

* **S-ICTP** (*Telopeptid kolagenu typu I*)

určení prognózy a terapie

(kontrolovat: biochem.vyš. 3-6 měs

denzitometr. 12 měs



P1NP, b-CTX

- Pro monitorování procesu **osteoformace** je v současnosti doporučován N-terminální propeptid kolagenu typu I (**P1NP**).
- Pro **osteolýzu** často **b-CTX**
- Pro některé situace však není dost validní
- (zvýšen: také u revmatoidní artritídy, Pagetovy choroby, hyperthyroózy a hyperparathyreózy,
- snížen: u terapie hormonální, kalcitoninem)

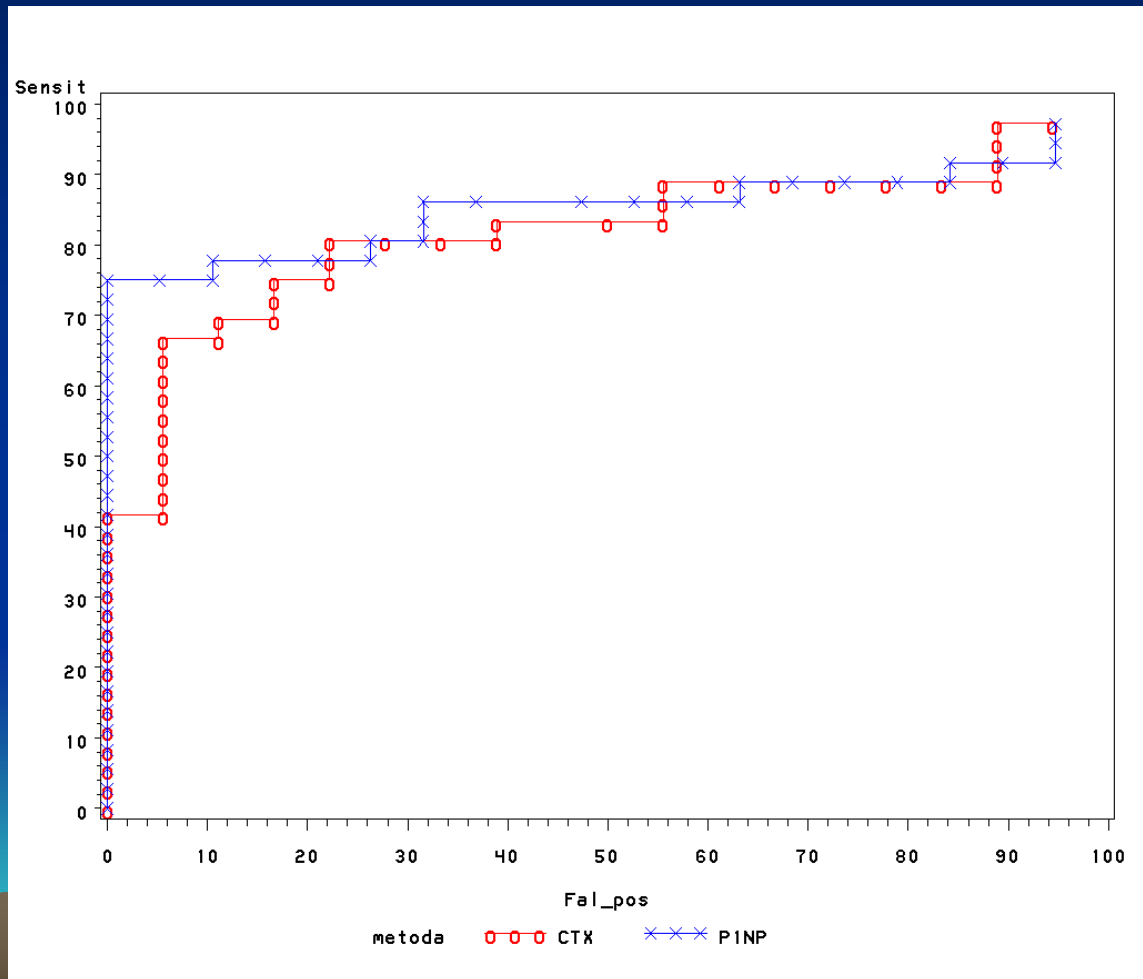


Pacienti a metody - u ca prostaty

- *U 55 mužů s diagnózou C61 ve věku 54 – 83 let byly vyšetřovány vzhledem k podezření na kostní rozsev kostní markery P1NP a b-CrossLaps metodou elektrochemiluminiscence (na imunoanalyzátoru Elecsys 2010, firma ROCHE).*
- **Byly hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifčnost, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, relativní riziko a ROC křivka). Bodové odhady parametrů validity byly doprovázeny výpočtem 95% konfidenčních intervalů. Ke statistickému hodnocení byl užit Spearmanův korelační koeficient.**



ROC křivka pro P1NP a b-CTX u karcinomu prostaty (senzit: senzitivita, fal_pos: falešná pozitivita)



Výsledky

- U 40 nemocných s dg C61 byly prokázány kostní metastázy.
- P1NP u pacientů s kostními metastázami proti souboru bez metastáz metodou ANOVA se významně lišilo (p-value 0.0392), také dle Wilcoxonova testu (p-value <0.0001) a mediánového testu (p-value <0.0001). Pro P1NP při referenční hodnotě 62,6 ug/l a specificitě 90%, 95%CI (75,7%, 100,0%) jsme kostní rozsev hodnotili se senzitivitou 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%). AUC (plocha pod křivkou) = 0,86477.
- Tedy je vhodný marker pro novotvorbu kosti

Výsledky u ca prostaty

- **b-CTX** u nemocných s kostním rozsevem hodnoceno proti souboru nemocných bez metastáz metodou ANOVA: p-value 0.0032, Wilcoxonův test p-value 0.0004, mediánový test p-value <0.0001.
- Pro b-CTX při referenční hodnotě 0,380 ug/l a specificitě 90% , 95% CI (74.8%, 100.0%), jsme potvrzovali kostní metastázy se senzitivitou 66.7%, 95% CI (51.3%, 82.1%), PV+ byla 91.9%, 95% CI (81.6%, 100.0%), a PV- = 58.6%, 95% CI (40.4%, 76.9%). Běžně udávaná referenční hodnota je však 0,8ug/l, kdy CTX prokázal jen **42%** senzitivitu !!!
Tonení vhodný marker pro osteolýzu, proto jsme volili jiný marker – ICTP.

Jak je to u u ca prsu?

- V souboru 83 nemocných průměrného věku 63 let (rozsah 40-86 let) léčených pro pokročilý karcinom prsu v MOÚ Brno (celkem 186 vzorků krve) jsme vyšetřili P1NP a b-CTX metodou elektrochemiluminiscence (na imunoanalyzátoru Elecsys 2010, firma ROCHE) a srovnali s výsledky scintigrafického vyšetření kostí.
- a ICTP (Orion).
- **Byly hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifičnost, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, relativní riziko a ROC křivka). Bodové odhady parametrů validity byly doprovázeny výpočtem 95% konfidenčních intervalů. Ke statistickému hodnocení jednotlivých proměnných byl užit neparametrický Wilcoxonův test.**

Výsledky monitorování terapie

- Nemocné s kostními metastázami léčené bisfosfonáty byly opakovaně vyšetřovány vzhledem k posouzení efektu terapie.
- Metoda vykazovala dynamické změny při monitorování efektu léčby bisfosfonáty.
- U 10 z nich nedošlo po 6 měsících k efektu terapie, nález progredoval a také u poloviny z nich došlo ke zvýšení hodnoty P1NP i při terapii.
- U 12 nemocných naopak došlo ke stabilizaci či parciální remisi a hladina P1NP klesala.



Hodnocení

- Stanovení P1NP vykazuje senzitivitu jen 46 % při 90 % specifčnosti u karcinomu prsu - nevyhovuje
- Lepší výsledky než u karcinomu prsu při detekci a sledování terapie kostních metastáz je popisováno u karcinomu prostaty, zřejmě s převažujícími osteoblastickými metastázami kostí.
- Protože ani výsledky b-CTX nebyly ideální (25% SP při doporučené referenční hladině 0,8 a 72% SP při posunu na poloviční hodnotu pro 90% specifčnost), zařadili jsme vyšetření ICTP (Orion –diag.)



Nově testovaný ICTP

- ICTP (Telopeptid kolagenu typu I.) je koncová, nehelikální část kolagenu typu I. Jedná se o části peptidových řetězců, spojených pomocí vazeb (cross-links). Používá se pro posouzení stupně resorpce kosti. Podle nových nálezů existují 2 různé cesty kostní resorpce: 1. zprostředkovaná kathepsinem K, která se uplatňuje během fyziologické resorpce kosti a 2. zprostředkovaná matrix metaloproteinázou 9 (MMP9), která se aktivuje převážně v patologických situacích.
- ICTP specificky reflektuje patologickou degradaci kostního kolagenu zprostředkovanou MMP9.
- ICTP je tedy vysoce specifický marker kostní degradace v kostních metastázách a představuje citlivou a snadnou metodu detekce kostních metastáz i monitorování jejich terapie.

Správná pozitivita ICTP

- V souboru 40 pacientek s kostními metastázami u dg C50 při doporučené referenční hodnotě 5,2 ug/l prokázal **80% správnou pozitivitu (SP)**.

Pro srovnání v souboru 26 nemocných s kostními meta u ca prostaty byla SP 70% při referenční hodnotě 5,3 ug/l.

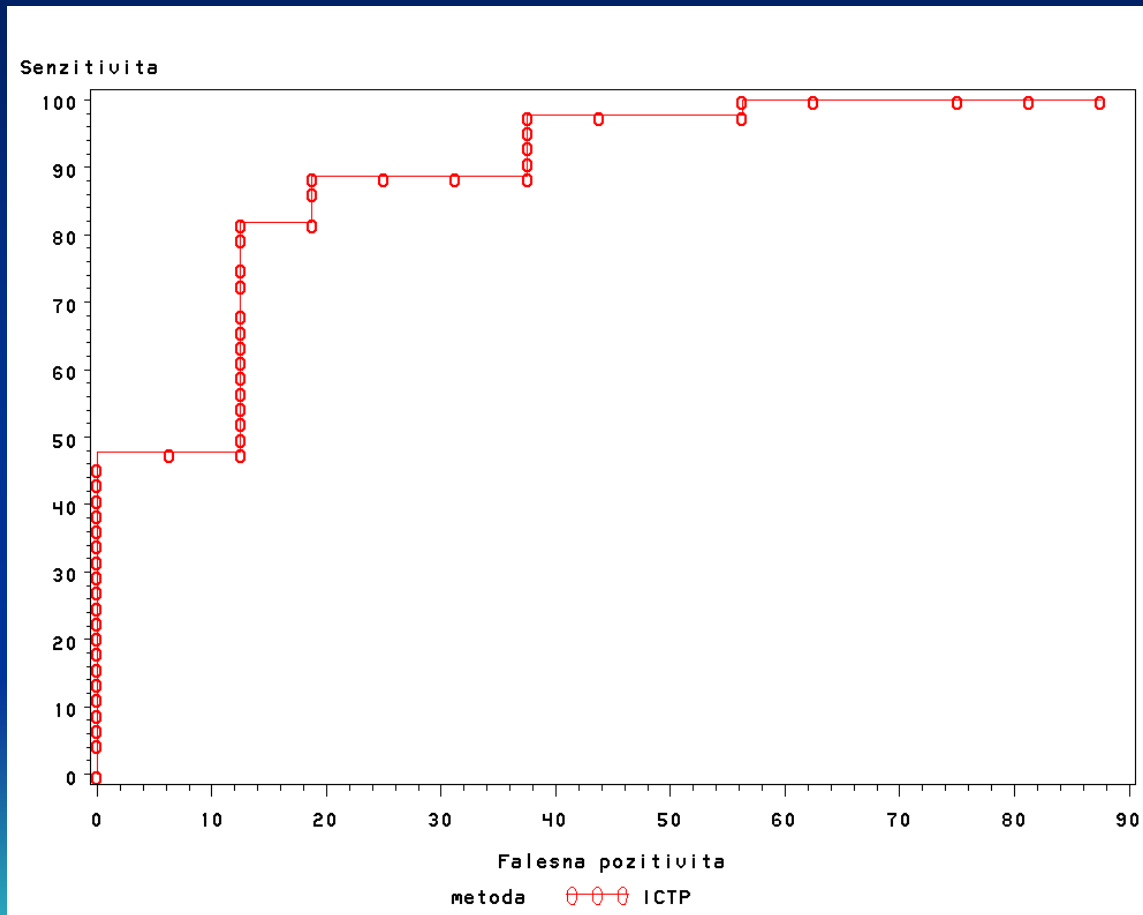
- ICTP proved to have the highest diagnostic validity in detection of bone metastasis reaching **specificity 89,5% and sensitivity 79,5%**).



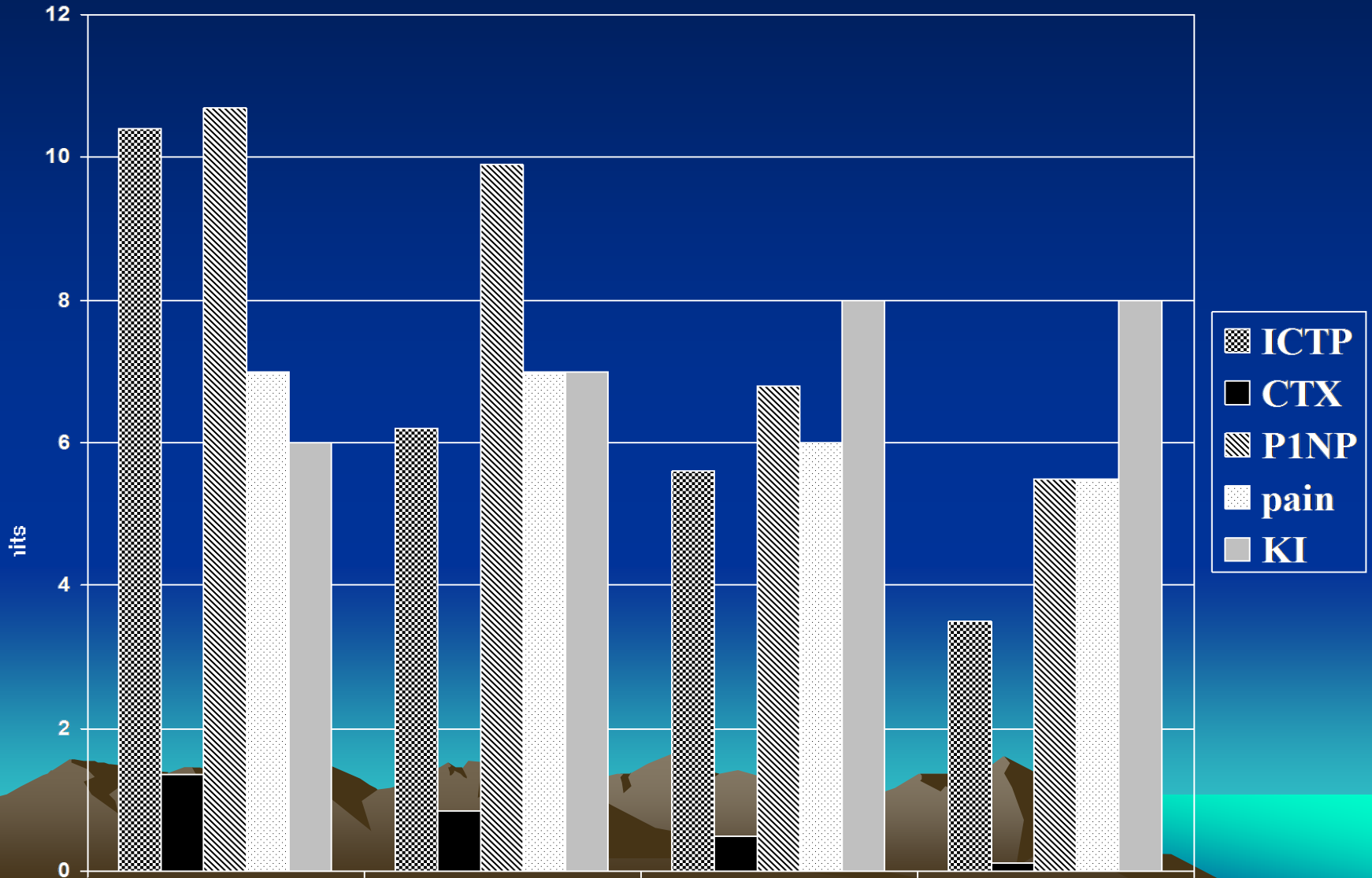
ROC křivka pro ICTP

u karcinomu prsu

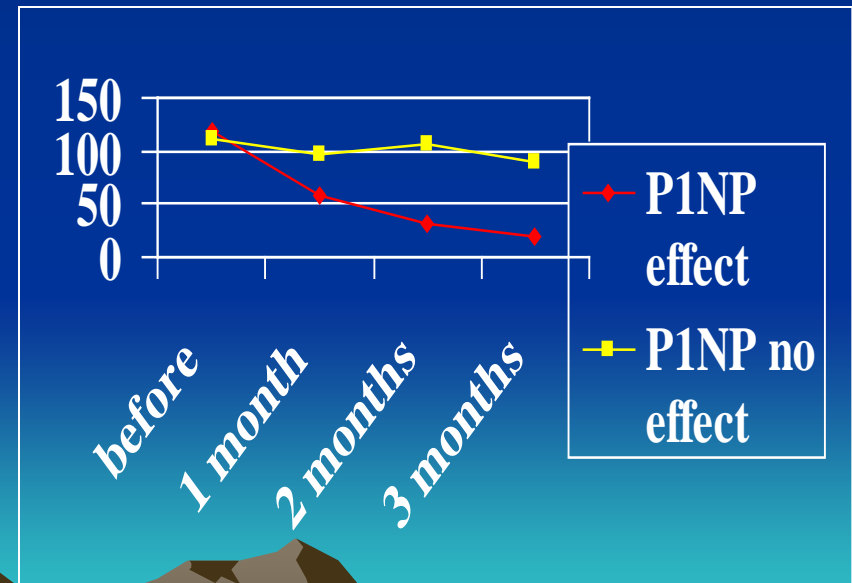
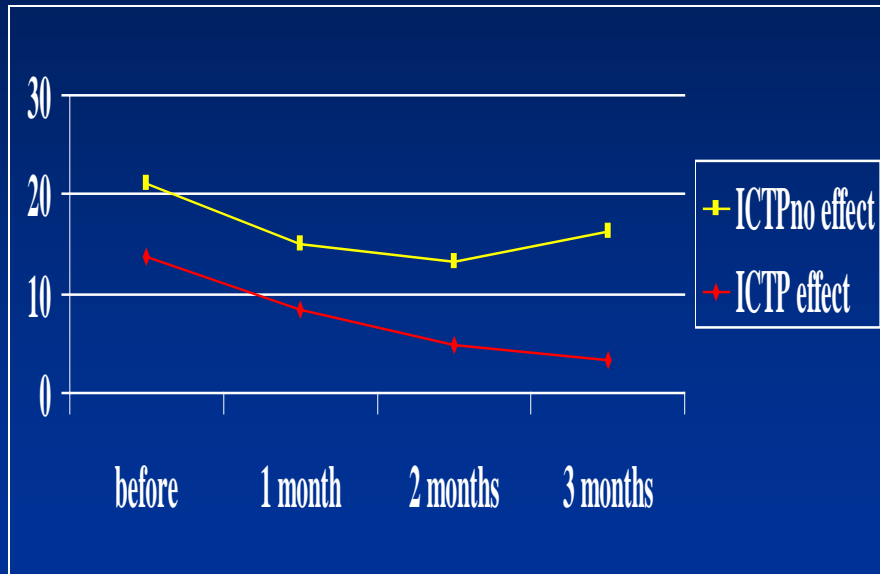
(senzitivita: senzitivita, fal_pos: falešná pozitivita,



Median for all parameters during therapy



Effect of therapy – correlation with bone markers



**Kostní markery jsou vhodné nejen
pro metastázy kostí, ale i pro
OSTEOPORÓZU,
závažnou civilizační chorobu**

** postihuje 12% obyvatel ČR (1,2 mil.)*

** zlomenina krčku stehenní kosti:*

17,5% žen nad 50 let (10 000 fraktur),

6% mužů

zlomeniny obratle (15,6% ž. a 5% m.)

zlomeniny předloktí (16% ž. a 2,5% m.)

Celkem zlomenin:

40% žen a 13% mužů

V příštích 20ti letech nárůst o 50%

Co nás netěší v onkologii

- Jsme na čelných místech ve světě nejen v incidenci KRK, ale i karcinomu ledvin a dalších malignitách.
- U ca ledvin přichází 30% pacientů už s rozsevem choroby.
- Ročně je v ČR kolem 500 nových **ca ledviny**.
- **Negativními laboratorními prognostickými parametry u této dg pro praktického lékaře jsou:**
 - **LD zvýšená na 1,5 násobek**
 - **Anemie**
 - **Kalcium vyšší než 2,5mmol/l**
- **Takto bychom chtěli vytipovat vhodná vyšetření v 1. linii i pro další malignity. Jistě tam patří i test okultního krvácení a snad budou přibývat další, třeba ICTP pro kostní osteolýzu.**



Úspěšný rok a díky za pozornost