



Kostní metastázy

Možnosti laboratorní diagnostiky

Olga Bálková
Roche s.r.o., Diagnostics Division

Kostní markery

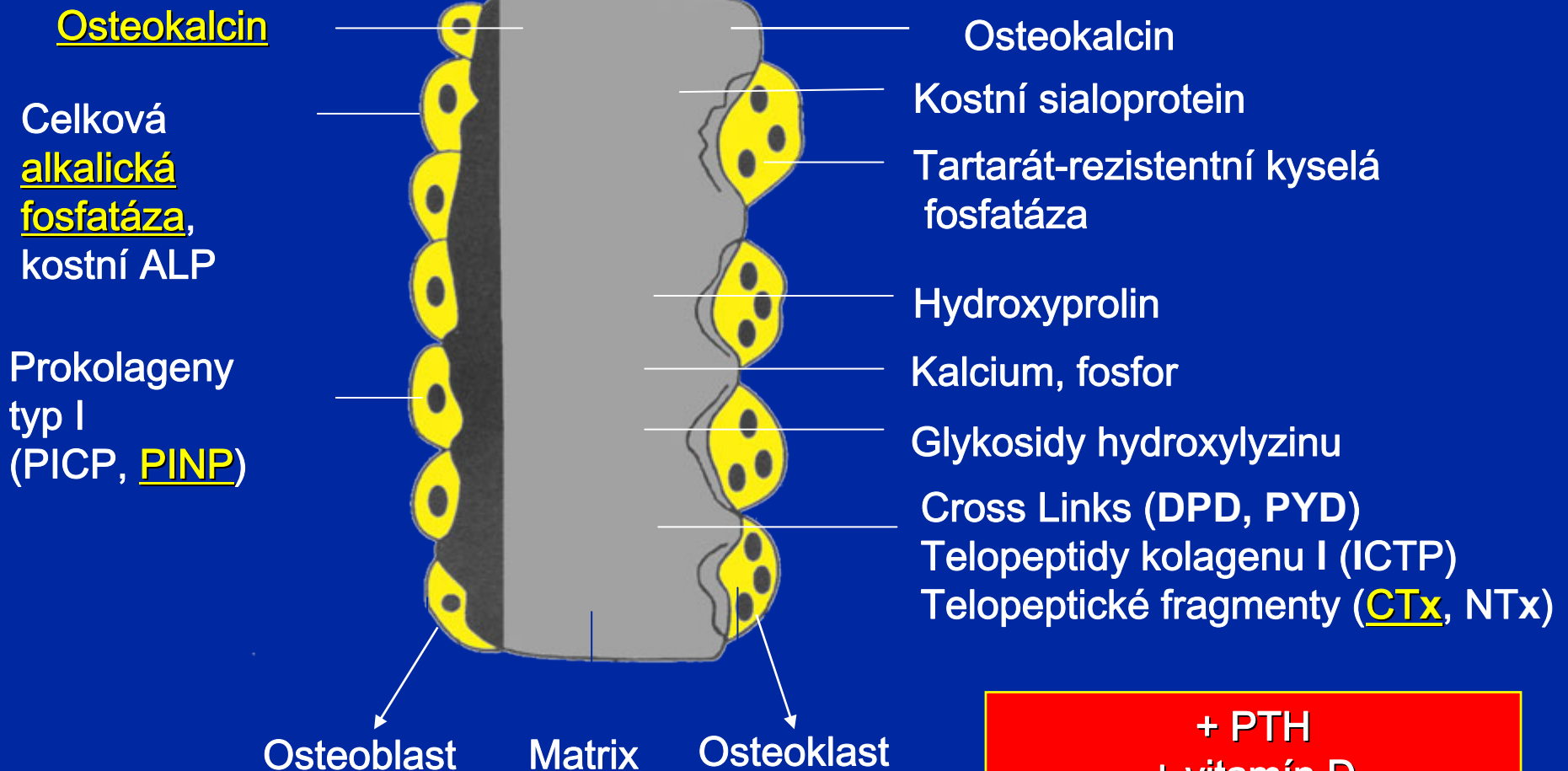
- Specifický odraz kostní novotvorby a resorpce
- Enzymy, peptidy, minerální složky
- Klasifikace – podle metabolické úlohy v kosti:
 - ✓ markery osteoformace
 - ✓ markery osteoresorpce
- **Klinické využití:**
 - ♦ monitorování léčby metabolických nemocí skeletu
 - ♦ vyhledávání jedinců s rizikem osteoporózy
 - ♦ určení rychlosti ztráty kostní hmoty
 - ♦ **zjištění klinicky němých metastáz maligních tumorů**

Kostní markery



Novotvorba

Resorpce



Každá remodelace skeletu je spojená s odbouráváním kostní hmoty, která je více než z 90 % (organické složky) tvořená kolagenem typu I.

Výhody a nevýhody kostních markerů

- Jednoduchý odběr krve, moči
- Rychlá reakce na změny kostní denzity
 - předpověď úbytku kostní hmoty
 - monitorování úspěšnosti léčby (kostní markery reagují na léčbu rychleji, než denzitometrie nebo rtg)
 - vyhledávání rizikových pacientů
- Obraz celotělové rychlosti osteoformace a osteoresorpce, nikoli změny jednotlivých oblastí skeletu
- Málo vhodné pro diagnózu metab. nemocí skeletu
- Cut-off hodnoty: nejsou pevné hranice, intraindividuální variabilita
- Preanalytické faktory - ovlivnění klinické využitelnosti

Kostní nádorová choroba

- Skelet – časté místo metastáz malignit
- Důsledky kostních meta:
 - bolest
 - patologické fraktury
 - míšní komprese
 - hyperkalcémie
- Incidence metastatické kostní choroby
 - mnohočetný myelom 70 – 95 %
 - karcinom prsu 65 – 75 %
 - karcinom prostaty 65 – 75 %
 - karcinom štítné žlázy 35 – 60 %
 - bronchogenní karcinom 30 – 40 %
 - karcinom močového měchýře < 40 %
 - renální adenokarcinom 20 – 25 %
 - maligní melanom 14 – 45 %



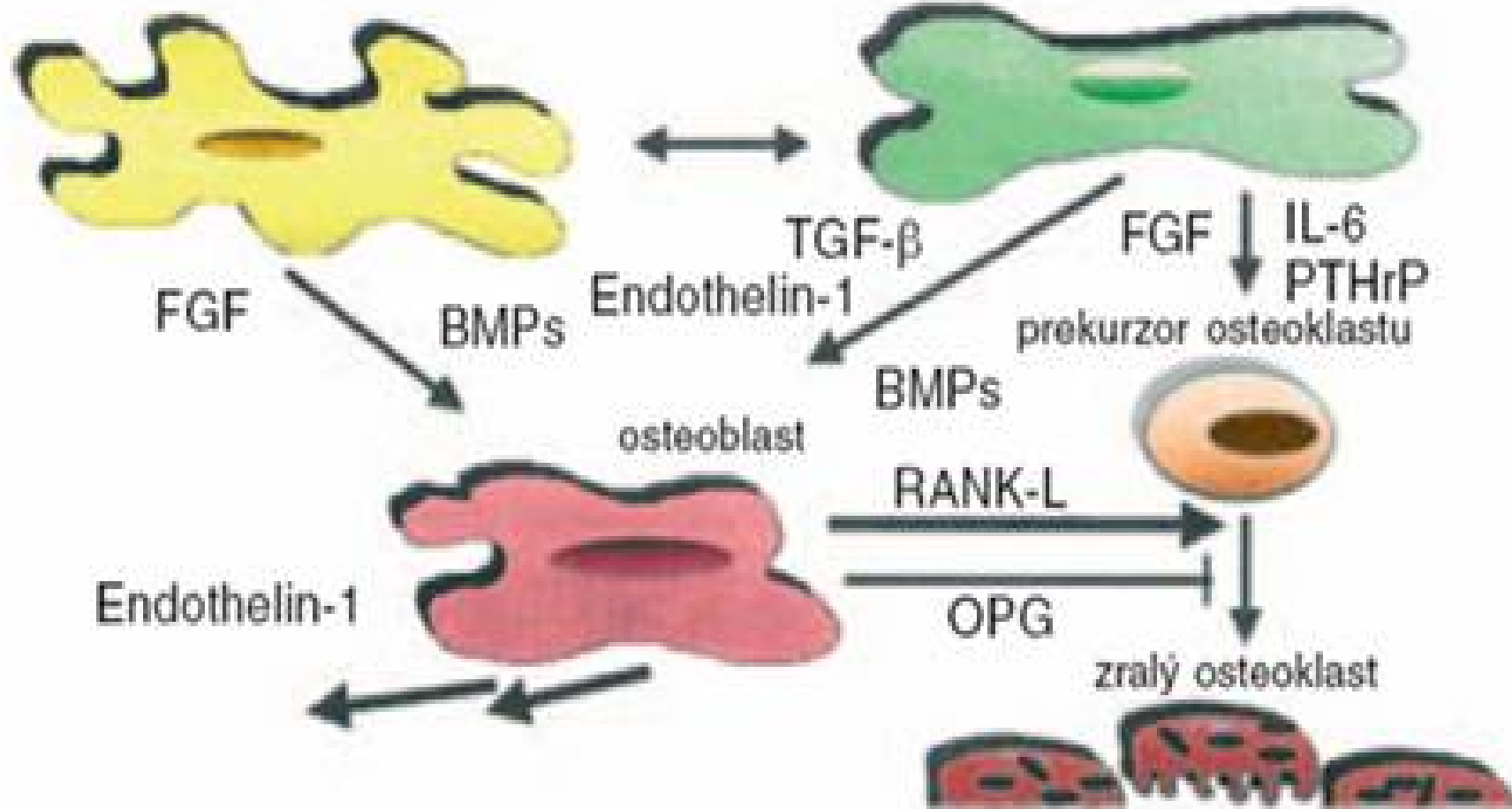
Kostní nádorová choroba

- Predilekční postižení: bohatě vaskularizované tkáň červené kostní dřeně s velkou proporcí trabekulární kosti
 - obratle
 - pánevní skelet
 - proximální konce dlouhých kostí
 - lebka
- Vzájemné humorální působení kostních a nádorových buněk
- Metastázy: osteolytické (většina)
osteoblastické
- Diagnostika kostních meta: radiologická, biochemická
- Léčebné možnosti

Kostní metastázy karcinomu prostaty

Stromatální buňka

Buňka karcinomu prostaty



Propeptidy prokolagenu typu I (PINP)

- Vznik při syntéze kolagenu I, produkt osteoblastů, 70 kD, vysoce specifický pro kosti
- **Marker volby pro hodnocení osteoformace**
- Koncentrace nezávisí na funkci ledvin, termostabilní marker, žádné cirkadiánní změny, žádný vliv potravy
- **Využití:**
 - a) sledování úspěšnosti léčby osteoporózy
 - b) léčba růstovým hormonem u dětí s jeho nedostatkem
 - c) časný záchyt osteoblastických kostních metastáz u Ca prostaty a prsu**

CTx / β -CrossLaps

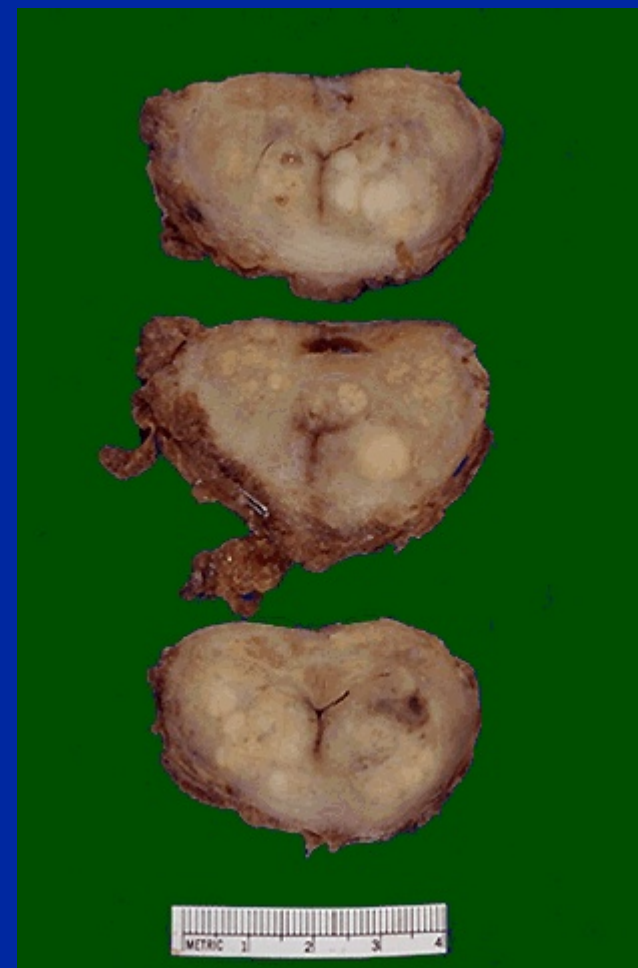
- Vysoce specifické pro kolagen I
- **Marker volby pro hodnocení kostní resorpce** (S, U)
- Koncentrace podléhá cirkadiánním změnám, odběr krve před 09:00 hod., nalačno
- **Využití:**
 - a) odhalení časných změn kostního obratu žen v menopauze, detekce žen s vysokým rizikem kostních ztrát a osteoporotických zlomenin
 - b) monitorování úspěšnosti léčby osteoporózy
 - c) časný záchyt kostních meta u Ca prostaty a prsu

PINP při záchytu kostních metastáz karcinomu prsu

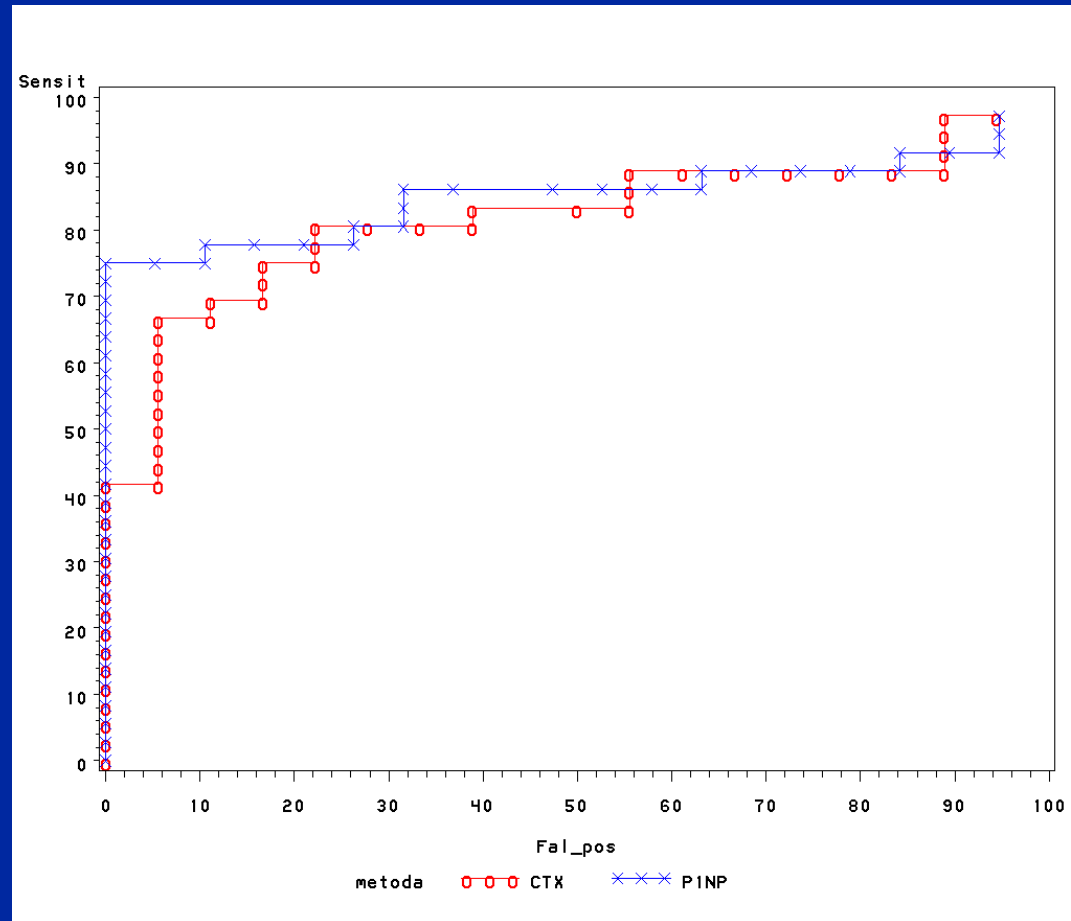
- **51** pac. s metastázami Ca prsu (38 z nich meta do skeletu)
- Naměřené hodnoty PINP byly podstatně vyšší u pacientek s kostními meta, než s meta do měkkých tkání ($p < 0.001$).
- Hladina PINP korelovala s množstvím a rozsahem kostních meta.
- Senzitivita pro záchyt kostních meta byla při cut-off 95 ng/ml 50 %.
- Závěr: PINP dovede odlišit pacientky s kostními meta karcinomu prsu od pacientek s jiným typem metastáz této malignity.

PINP a CTx při záchytu kostních metastáz Ca prostaty (C61)

- **55** pacientů MOÚ Brno s Ca prostaty (Ø věk 70,2 roku, 54-83 let) se suspektními kostními metastázami - kontrolní skupina pac. bez metastáz
- Měření hladin PINP a CTx (Elecsys®, ROCHE) Porovnání kostních markerů u osob s meta vs pacienti bez meta
- Hodnoceny parametry validity (senzitivita, specifčnost, pozitivní a negativní prediktivní hodnota, relativní riziko a ROC křivka). Bodové odhady parametrů validity doprovázeny výpočtem 95% konfidenčních intervalů (95% CI).



ROC křivka pro PINP a CTx



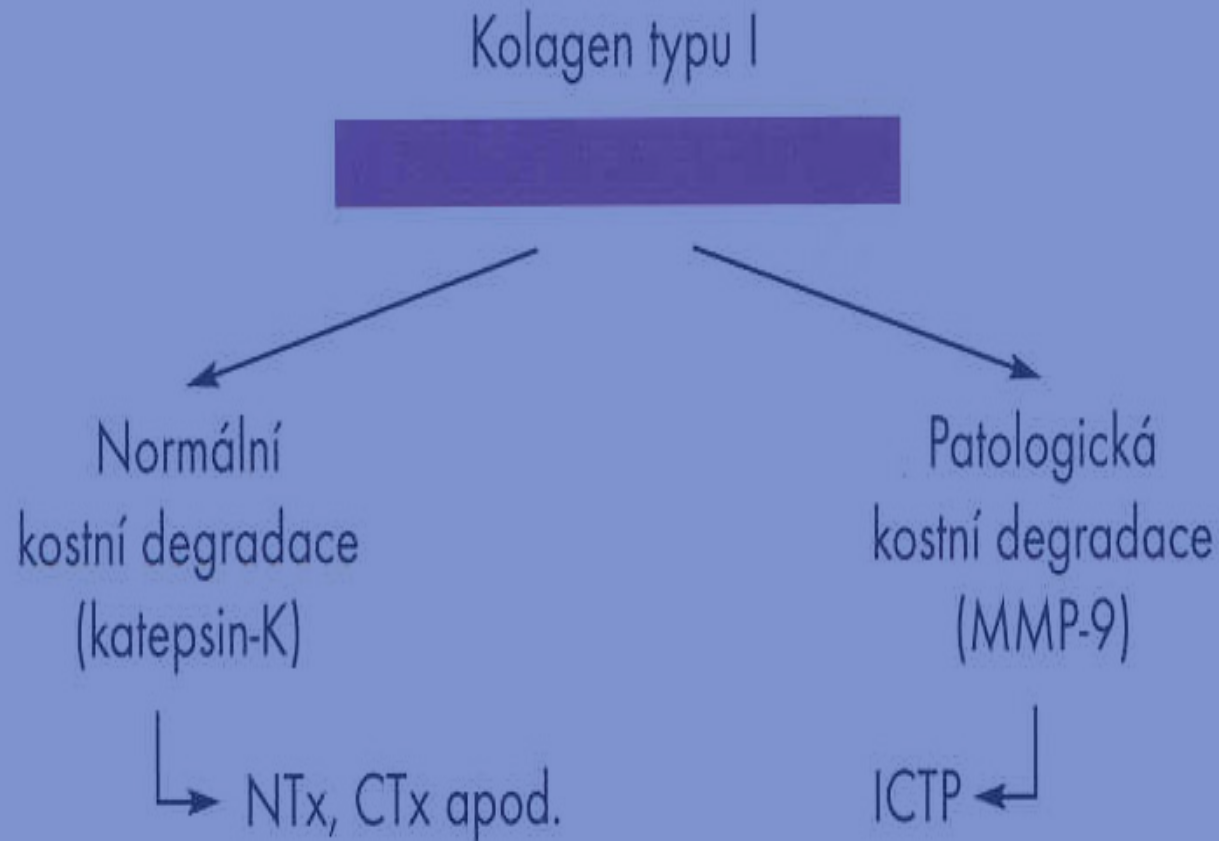
Výsledky PINP

- U **40** nemocných s dg C61 rtg prokázány kostní metastázy
- Zvýšené hladiny PINP u pacientů s kostními metastázami proti souboru bez metastáz ($p < 0.0001$)
- PINP (při referenční hodnotě 62,6 $\mu\text{g/l}$ a specifičnosti 90 %):
 - kostní rozsev zachycen se senzitivitou 77.8 %
 - PV+ 93.3 %
 - PV- 68,0 %
 - AUC (plocha pod křivkou) = 0,86477

Výsledky CTx

- Vyšší β -CTx u nemocných s kostním rozsevem proti souboru bez metastáz ($p < 0.0004$)
- β -CTx (při referenční hodnotě 0,380 $\mu\text{g/l}$ a specifičnosti 90 %):
 - potvrzené kostní metastázy se senzitivitou 66.7 %
 - PV+ 91.9 %
 - PV- 58.6 %
- P1NP s β -CTx významně korelovaly dle Spearmanova korelačního koeficientu s $r_s = 0.78$ při $p < 0.0001$.

Dvě cesty degradace kolagenu typu I



Nabídka kostních markerů Roche

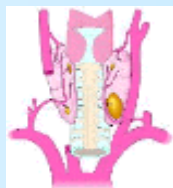


β-CrossLaps

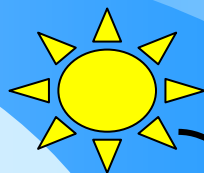
PINP

Osteokalcin

ALP



PTH



**Vitamín D
(1,25 (OH)₂ D₃)**

Vápník

Fosfáty

Strava

- ryby
- vejce
- mléko

Strava

- mléčné výrobky
- maso