

# Το προκολλαγόνο-I, το τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου-I και οι καρκινικοί δείκτες CEA και CA 15-3 σε σχέση με τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος των οστών, στη διάγνωση των μεταστάσεων του καρκίνου του μαστού

## Περίληψη

Όπως είναι γνωστό, οι πιο συχνές μεταστάσεις του καρκίνου του μαστού (KM) είναι οι οστικές, ενώ στην πλειονότητα των ασθενών οι οστικές μεταστάσεις διαπιστώνονται προθανάτια. Η πρώιμη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με KM δεν έχει μόνο διαγνωστική, αλλά και προγνωστική αξία. Πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρώιμη ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων από KM ανοσοραδιολογικές μέθοδοι που προσδιορίζουν τους κυκλοφορούντες στον ορό δύο τύπους κολλαγόνου I, οι οποίοι, όπως είναι γνωστό, χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση και αποσύνθεση των οστών. Οι δύο τύποι του προκολλαγόνου I είναι το προπεπτίδιο pro - I collagen peptide (PICP) και το τελοπεπτίδιο-I collagen telopeptide (ICTP). Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η κλινική χρησιμότητα των ICTP και PICP σε σύγκριση με τους γνωστούς καρκινικούς δείκτες: το καρκινικό εμβρυϊκό αντιγόνο (cancer embryonic antigen-CEA) και το καρκινικό αντιγόνο 15-3 (cancer antigen 15-3-CA), αλλά και με το σπινθηρογράφημα των οστών για την πρώιμη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων από KM. Μελετήθηκαν 97 γυναίκες μέσης ηλικίας 58+8 ετών με αδενοκαρκίνωμα του μαστού. Η διάγνωση τέθηκε ιστολογικά. Οστικές μεταστάσεις στο σπινθηρογράφημα των οστών που έγινε με 925 MBq μεθυλενοδιφορικό τεχνήτιο-99m διαγνώστηκαν το πρώτο από εμάς στις 68 περιπτώσεις, ενώ οι υπόλοιπες 29 δεν παρουσίασαν μεταστάσεις στο σπινθηρογράφημα των οστών. Επίσης μελετήθηκαν 52 φυσιολογικές γυναίκες (αιμοδότριες), ίδιου μέσου ορού ηλικίας, σαν οράδα ελέγχου – μαρτύρων για τον προσδιορισμό των φυσιολογικών τιμών των παραπάνω βιολογικών δεικτών. Όλοι οι δείκτες έδειχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με οστικές μεταστάσεις (68 περιπτώσεις) και αυτών χωρίς μεταστάσεις (29 περιπτώσεις). Ειδικά το CA 15-3 και το ICTP εμφάνισαν σημαντική διαφορά ( $P<0,05$ ), ενώ το PICP και το CEA παρουσίασαν οριακή διαφορά. Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των οστικών μεταστάσεων και του PICP ( $P<0,05$ ), αλλά και του ICTP ( $P<0,05$ ). Η ευαισθησία των δεικτών PICP, ICTP, CEA και CA 15-3 ευρέθη 28,1%, 48,6%, 42% και 78% αντίστοιχα, και η ειδικότητά τους: 83,9%, 94%, 65% και 86% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός των ICTP, PICP, CEA και του CA 15-3 αύξησε την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης σε 82% και 96% αντίστοιχα, όσον αφορά στην παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις. Συμπερασματικά, το ICTP και το CA 15-3 ήταν οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες για την πρώιμη ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων από KM. Η εξέταση των ICTP και του PICP, όταν γίνεται μαζί με την εξέταση του CA 15-3 αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα της εξέτασης κατά 4% και κατά 10% αντίστοιχα. Ο συνδυασμός των PICP και ICTP δεν ήταν αρκετά ευαίσθητος.

*Hell J Nucl Med 2006; 9(1): 60-64*

**Αθανάσιος Ζησιμόπουλος<sup>1</sup>,  
Γεώργιος Πετράκης<sup>2</sup>,  
Κωνσταντίνος Στέλλος<sup>2</sup>,  
Νικόλαος Μπαζιώτης<sup>3</sup>**

1. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,  
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο  
Θράκης
2. Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο  
Πανεπιστήμιο Θράκης
3. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής,  
Νοσοκομείο "Άγιος Σάββας",  
Αθήνα

★ ★ ★

Λέξεις ευρετηρίου: Προκολλαγόνο-I – Καρκίνος μαστού – Σπινθηρογράφημα CEA – CA 15-3 – Οστικές μεταστάσεις

### Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Δρ. Αθανάσιος Ζησιμόπουλος  
Ιατρικό Τμήμα Δημοκρίτειο  
Πανεπιστήμιο Θράκης,  
Αλεξανδρούπολη,  
Τηλ: 25510 76574,  
6944911607,  
Fax: 25510 30470,  
E-mail: azissim@yahoo.gr

### Υποβλήθηκε:

8 Ιουλίου 2005

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:  
10 Μαρτίου 2006

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού (KM) είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στις γυναίκες σήμερα μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) σε περισσότερο από 1,2 εκατομμύρια γυναίκες ανά τον κόσμο θα διαγνωσθεί KM αυτό το έτος [1]. Στην Ελλάδα το 2002 αναφέρθηκαν 4.543 νέες περιπτώσεις KM, που αντιστοιχεί στο 27,3% όλων των καρκίνων των γυναικών και 1.569 θάνατοι από KM (ΠΟΥ, Globocan 2002).

Οι πιο συχνές μεταστάσεις του KM είναι οι οστικές με την πλειονότητα των ασθενών να εμφανίζουν οστικές μεταστάσεις προθανάτια. Οι μεταστάσεις που απαντώνται είναι οστεοβλαστικές, οστεολυστικές και μικτές. Η ύπαρξη μεταστάσεων στα οστά και η φύση αυτών παίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία του KM, στην πρόγνωση και στην επιλογή της θερα-

πευτικής αγωγής [2]. Οι οστικές μεταστάσεις μπορούν επιπλέον να προκαλέσουν προβλήματα όπως πόνο, παθολογικά κατάγματα, υπερκαλιαιμία, κ.λ.π. Η μέση επιβίωση μετά τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ΚΜ είναι μικρή, έως 20 μήνες [3,4].

Σήμερα η διάγνωση των οστικών μεταστάσεων σε ΚΜ, εκτός από την κλινική εκτίμηση, βασίζεται στον ακτινολογικό έλεγχο, το σπινθηρογράφημα οστών, την αξονική τομογραφία (axial tomography-CT), τη μαγνητική απεικόνιση (magnetic resonance imaging-MRI), αλλά και στον προσδιορισμό διάφορων καρκινικών δεικτών. Από τους καρκινικούς δείκτες οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι είναι το CEA και το CA 15-3 του ορού. Όμως η έγκαιρη και ακριβής ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων παραμένει ακόμη δύσκολη, αφού η ειδικότητα των μεθόδων αυτών δεν είναι πάντα υψηλή. Παραμένει λοιπόν η ανάγκη ανεύρεσης νέων δεικτών για την ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων του ΚΜ.

Η κύρια δομική πρωτεΐνη του οστού είναι το κολλαγόνο τύπου I, το οποίο συντίθεται στους οστεοβλάστες και αποτελεί περίπου το 90% της οργανικής ουσίας του οστού. Πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί ανοσοραδιολογικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των κυκλοφορούντων στο αίμα δύο τύπων κολλαγόνου I για την έγκαιρη ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ΚΜ [5-10]. Οι τύποι αυτοί είναι το pre- I collagen peptide (PICP) και το I collagen telopeptide (ICTP). Από αυτούς ο μεν παράγων ICTP εκφράζει το ρυθμό καταστροφής, ο δε παράγων PICP το ρυθμό ανακατασκευής του κολλαγόνου [5].

Το ICTP είναι πεπτίδιο και προϊόν αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I. Είναι ευαίσθητος δείκτης της οστικής απορρόφησης σε παθήσεις όπως ο υπερ- και ο υπο-παραθυρεοειδισμός, η θυρεοτοξικότητα, η νόσος του Paget, η οστεοπόρωση, αλλά και σε οστεολυτικές μεταστάσεις, όπως στο πολλαπλούν μυέλωμα στον καρκίνο του προστάτη κ.α. [11,12].

Με την παρούσα μελέτη εκτιμάται η κλινική χρησιμότητα των νέων δεικτών του ICTP και του PICP στον ορό ασθενών με ΚΜ, σε σύγκριση με το CEA, το CA 15-3 και το σπινθηρογράφημα των οστών για την ειδικότερη *in vitro* διάγνωση των οστικών μεταστάσεων.

## Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήσαμε 97 ασθενείς (γυναίκες), ηλικίας 50-66 ετών, μέσης ηλικίας  $58 \pm 8$  έτη με αδενοκαρκίνωμα του μαστού. Η διάγνωση τέθηκε ιστολογικά. Επίσης μελετήσαμε 52 φυσιολογικές γυναίκες (αιμοδότριες), της ίδιας μέσης ηλικίας με όρια ηλικίας 45-59 ετών σαν ομάδα ελέγχου.

Προσδιορίσαμε στον ορό τους δείκτες PICP, ICTP, CEA και CA 15-3. Επίσης έγινε το ολοσωματικό σπινθηρογράφημα των οστών με την ενδοφλέβια χορήγηση του ραδιοφαρμάκου μεθυλενοδιφωσφονικό οξύ επισημασμένο με ραδιενέργο τεχνίτιο  $99m$ , σε δόση 925 MBq και εφόσον χρειάζονται ελίγονταν εντοπισμένες και τομογραφικές λήψεις. Οι ασθενείς είχαν φυσιολογικά επίπεδα αισθετίσιου του ορού. Κανείς δεν είχε ιστορικό καταγμάτων, οστεομαλακίας, νόσου Paget, νεφρικής ή πιατικής ανεπάρκειας ή έκανε χρήση φαρμάκων που θα

μπορούσαν να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό. Ασθενείς υπό θεραπεία με διφωσφονικά, υπό ακτινοθεραπεία ή κειρουργηθέντες εντός των τελευταίων δύο μηνών, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς εξετάστηκαν για πρώτη φορά για να διαπιστωθεί αν είχαν ή όχι οστικές μεταστάσεις.

Η διάγνωση της προσβολής των οστών εκτιμήθηκε στο σπινθηρογράφημα των οστών, με ολόσωμη απεικόνιση, εντοπισμένες και τομογραφικές λήψεις που πάρθηκαν με τομογραφική γ- κάμερα τύπου Orbiter, της εταιρείας Siemens, Germany με την τεχνική της τομογραφίας με εκπομπή ενός φωτονίου (single photon emission tomography - SPET). Σε ορισμένες αμφίβολες περιπτώσεις η διάγνωση του σπινθηρογράφηματος των οστών επιβεβαιώθηκε με απλές ακτινογραφίες ή με αξονική τομογραφία και με την κλινική εξέλιξη των ασθενών. Η συλλογή των δειγμάτων γινόταν ως τις 10:00 το πρωί και αυτά αποθηκεύονταν στους  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΜ και των μαρτύρων φαίνονται στον Πίνακα 1. Τα επίπεδα όλων των δεικτών στον ορό προσδιορίστηκαν με τη ραδιοανοσομετρική μέθοδο IRMA, τα μεν ICTP και PICP με kits Orion Farmos Diagnostics, Finland, τα δε CEA και CA 15-3 με kits της Εταιρείας CIS Biointernational, France.

**Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών και των μαρτύρων**

Ασθενείς με καρκίνο μαστού (Group A)	
Αριθμός ασθενών	97
Μέση ηλικία	58
Εύρος ηλικίας	50-66
Γυναίκες χωρίς οστικές μεταστάσεις	29
Γυναίκες με οστικές μεταστάσεις	68
Υποομάδα I: Γυναίκες με $> 5$ οστικές μεταστάσεις	36
Υποομάδα II: Γυναίκες με $< 5$ οστικές μεταστάσεις	32
Προεμμηνοπαυσιακές	75
Μεταεμμηνοπαυσιακές	22
Μάρτυρες (Group B)	
Αριθμός μαρτύρων	32
Μέση ηλικία	57
Εύρος ηλικίας	45-59

## Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση του PICP, ICTP, CEA και η συσχέτιση τους έγινε με το Wilcoxon-Mann-Whitney test. Τιμές  $P < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικές σημαντικές. Αξιολογήθηκαν οι τιμές των δεικτών μεταξύ ασθενών και οιμάδας ελέγχου, οι τιμές των δεικτών με τα ευρήματα του σπινθηρογραφικού ελέγχου (ύπαρχη ή μη οστική μεταστάσεων, αριθμός οστικών μεταστάσεων), καθώς και οι τιμές των δεικτών μεταξύ τους.

## Αποτελέσματα

Από τις 97 ασθενείς οι 29 δεν παρουσίαζαν οστικές μεταστάσεις (Ομάδα A), ενώ οι 68 παρουσίαζαν οστικές μεταστάσεις, κυρίως μικτού τύπου (Ομάδα B). Ανάλογα με την έκταση και

**Πίνακας 2.** Εύρος τιμών, μέση τιμή, σταθερή απόκλιση και ενδιάμεση τιμή των δεικτών PICP, ICTP, CA 15-3 και CEA σε μάρτυρες και ασθενείς των Ομάδων A και B. Η στατιστική διαφορά μεταξύ των Ομάδων A και B

	PICP, μg/l		ICTP, μg/l		CA 15-3, ng/l		CEA, ng/l	
	Εύρος τιμών	Μέση τιμή ± SD (ενδιάμεση)	Εύρος τιμών	Μέση τιμή ± SD (ενδιάμεση)	Εύρος τιμών	Μέση τιμή ± SD (ενδιάμεση)	Εύρος τιμών	Μέση τιμή ± SD (ενδιάμεση)
Μάρτυρες (N=32)	51-25	113±14 (113)	1,27-4,26	4,1±1,7 (2,75)	0,8-26	14±9 (12)	0,1-4,8	3,1±2,7 (2,1)
Ομάδα A (N=29)	93-194	120±40 (118)	0,95-6,5	4,2±0,25 (3,9)	3,6-29	18±7 (16)	0,2-4,2	3,9±1,4 (3,6)
Ομάδα B (N=68)	90-359	150±71 (16)	2,1-6,5	10,6±4,3 (11,1)	18-128	28±11 (32)	4,9-65	7,8±4,2 (6,3)

τον αριθμό των οστικών μεταστάσεων οι ασθενείς της Ομάδας B χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: Υποομάδα I, ασθενείς με λιγότερες από πέντε μεταστάσεις, N=32 και Υποομάδα II, ασθενείς που είχαν περισσότερες από πέντε μεταστάσεις, N=36.

Οι φυσιολογικές τιμές αναφοράς για το PICP ήταν 37-177 μg/l, για το ICTP 0,76-4,6 μg/ml, για το CA 15-3 30 ng/m και για το CEA 7 ng/ml [5]. Το εύρος των τιμών των δεικτών που εξετάστηκαν, οι μέσες τιμές και η σταθερή τους απόκλιση, ως και οι ενδιάμεσες τιμές όλων των εξετασθέντων, φαίνονται στον Πίνακα 2. Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών των Ομάδων A και B μόνο στις τιμές του ICTP και του CA 15-3 ( $P<0,05$ ).

Σε σύγκριση μεταξύ των δεικτών ICTP και PICP, ο δείκτης ICTP εμφάνισε μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από το δείκτη PICP για την ανίκνευση των οστικών μεταστάσεων του ΚΜ σε ασθενείς με περισσότερες από πέντε οστικές μεταστάσεις (Υποομάδα B II).

Σε δύο ασθενείς που δεν παρουσίασαν εμφανείς οστικές μεταστάσεις στο σπινθηρογράφημα των οστών και στον ακτινολογικό έλεγχο, παρατηρήθηκε αυξημένη τιμή του ICTP (ψευδώς θετικό εύρημα). Η ευαισθησία και η ειδικότητα όλων των δεικτών φαίνονται στον Πίνακα 3.

## Συζήτηση

Η έγκαιρη και ακριβής ανίκνευση των οστικών μεταστάσεων από τα κλινικά συμπτώματα ή από τις διαθέσιμες απεικονιστικές τεχνικές, όπως είναι η ακτινογραφία, η αξονική και μαγνητική τομογραφία, αλλά και το σπινθηρογράφημα των οστών, δεν είναι πάντοτε επιτυχής ούτε εύκολη [7, 10, 12].

Το σπινθηρογράφημα των οστών είναι ο πιο διαδεδομένης μέθοδος για την αρχική διάγνωση των οστικών μεταστάσεων, έχει σχετικά αυξημένη ευαισθησία, αλλά μικρή ειδικότητα, αφού αρκετές μη μεταστατικές εστίες, έστω οστεοαρθρίτικού τύπου, μπορεί να εμφανίζονται ως ψευδώς θετικά ευρήματα. Με το σπινθηρογράφημα των οστών απεικονίζονται περισσότερο οι οστεοβλαστικές εστίες, ενώ οι κατεξοχήν οστεολυτικές, όταν δεν συνοδεύονται από οστεοβλαστικές αντιδράσεις, μπορεί να μην ανιχνευθούν. Επίσης έχει αναφερθεί ότι μετά από την έναρξη της χημειοθεραπείας μπορεί να εμφανιστεί μια αυξομείωση της έντασης απεικόνισης ορισμένων «θερμών» σπηλεών, το γνωστό «flare» φαινόμενο [6]. Όσον αφορά τον απλό ακτινολογικό έλεγχο, αυτός δίνει πληροφορίες μόνο όταν οι μεταστάσεις έχουν διάμετρο μεγαλύτερο του 1-2 cm και όταν το 30% των διαφόρων μεταλλικών στοιχείων του οστού έχουν

**Πίνακας 3.** Ευαισθησία και ειδικότητα των καρκινικών δεικτών στην ανίκνευση οστικών μεταστάσεων

Καρκινικοί δείκτες	Ευαισθησία	Ειδικότητα
PICP	28,1%	83,9%
ICTP	48,6%	94%
CA15-3	78%	86%
CEA	42%	65%
Συνδυασμός CA15-3 με CEA και ICTP	82%	96%
Αύξηση ευαισθησίας και ειδικότητας του CA 15-3 σε συνδυασμό με CEA και ICTP	4%	10%

χαθεί [7]. Οι άλλες εξεταστικές μέθοδοι CT και MRI μπορούν να αναδείξουν τις κάθε είδους οστικές μεταστάσεις, αλλά δεν παρέχουν λειτουργικές πληροφορίες ως προς τη δραστικότητα των απεικονιζόμενων βλαβών [6, 7].

Οι πρόσφατα χρησιμοποιούμενοι βιοχημικοί δείκτες του μεταβολισμού των οστών, όπως η αλκαλική φωσφατάση (alkaline phosphatase-ALP), η αλκαλική φωσφατάση των οστών (bone alkaline phosphatase-BALP) και η οστεοκαλσίνη (osteocalcine-OC) που έχουν σχέση με την αναδόμηση των οστών, καθώς και η πυριδολίνη των ούρων ή η δεοξυπυριδολίνη που έχουν σχέση με την αποδόμηση των οστών, παρουσιάζουν το μειονέκτημα ότι αυξάνονται και σε άλλες μη κακοήθεις παθήσεις [5]. Το CEA χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην παρακολούθηση των ασθενών με ΚΜ σε συνδυασμό με το CA 15-3, κυρίως για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία. Όμως ένας μεγάλος αριθμός καλοί θωρακικοί και κακοήθων παθήσεων μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των τιμών τους. Η ευαισθησία και η ειδικότητα τους στον ΚΜ είναι σχετικά χαμηλή [8], όπως παρατηρείται και στη μελέτη μας. Ειδικότερα, χαμηλά επίπεδα του CA 15-3 δεν αποκλείουν την παρουσία πρωτοπαθούς ή μεταστατικού ΚΜ, ενώ υψηλά επίπεδα του CA 15-3 σχετίζονται με εκτεταμένη προσβολή των λεμφαδένων, με προχωρημένο στάδιο του ΚΜ ή με υποτροπή.

Τα επίπεδα του δείκτη PICP, ο οποίος θεωρείται, όπως ήδη αναφέρθηκε, δείκτης οστεοβλαστικής αντίδρασης [9,10], έχουν μελετηθεί και σε άλλους τύπους καρκίνου, όπως στον καρκίνο του προστάτη στην παρακολούθηση των οστεοβλαστικών μεταστάσεων [11]. Αναφέρεται ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ του αριθμού των οστικών μεταστάσεων και της συγκέντρωσης στον ορό του PICP [13], εύρημα που συμφωνεί

και με τη δική μας μελέτη, όπου η ευαισθησία και η ειδικότητα του PICP ήταν 28,1% και 83,9% αντίστοιχα.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένες τιμές του ICTP σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις σε σχέση με αυτές των ασθενών χωρίς οστικές μεταστάσεις ( $P < 0,05$ ). Αξιοσημείωτο είναι ότι σε ασθενείς με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις (Υποομάδα II) παρατηρήθηκαν πολύ υψηλές τιμές του ICTP. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του δείκτη αυτού ήταν 48,6% και 94% αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας [12-15].

Σε σύγκριση με το PICP υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές αυτού του δείκτη με τις τιμές του δείκτη ICTP ( $P < 0,05$ ). Οι τιμές του ICTP ήταν σαφώς μεγαλύτερες λόγω της φύσεως των οστικών μεταστάσεων του ΚΜ που είναι περισσότερο λυτικές και μικτού τύπου. Οι Koizumi και συν. (1995) ανέφεραν ότι το ICTP ήταν πιο ευαίσθητο από το PICP στην ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων από ΚΜ [10]. Ανάλογα ευρήματα υπήρξαν και σε άλλες μελέτες [9, 16, 17]. Στους δύο ασθενείς μας με αυξημένες τιμές του ICTP χωρίς εμφανείς οστικές μεταστάσεις, το εύρημα αυτό θεωρήθηκε ψευδών θετικό.

Δεν υπήρξε αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας του CA 15-3, όταν στην εξέταση προστέθηκε το PICP. Όταν προστέθηκαν το CEA και το ICTP, τότε υπήρξε αύξηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας της μελέτης κατά 4% και 10% αντίστοιχα στη διάγνωση ύπαρξης οστικών μεταστάσεων στον ΚΜ. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν επίσης με αυτά των Φράγκου και συν. (1990) που μελέτησαν το προκολλαγόνο III μαζί με το CEA και το CA 15-3, στην πρώιμη ανίχνευση των μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, που κατάληξαν ότι σε συνδυασμό των δεικτών αυξάνεται το ποσοστό της πρώιμης διάγνωσης σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού [18]. Πρόσφατα ερευνητές ανέφεραν ότι τα επίπεδα του ορού του ICTP σχετίζονται σημαντικά με την ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, ενώ δε βρέθηκε το ίδιο για το PICP [19]. Επισημαίνεται ότι οι αλλαγές στο ICTP είναι ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται με τους κλασσικούς δείκτες CA 15-3 και CEA [17].

Συμπερασματικά, από τα αποτελέσματα της μελέτης μας προέκυψε ότι το ICTP και το CA 15-3 είναι οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες για την πρώιμη ανίχνευση των οστικών μεταστάσεων στον καρκίνο του μαστού. Ο συνδυασμός μόνο του PICP και του CA 15-3 δεν είναι αρκετά ευαίσθητος, ενώ η προσθήκη των ICTP και CEA μαζί αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα του CA 15-3 κατά 4% και 10% αντίστοιχα.

## Βιβλιογραφία

- Alberg A, Lam A, Helzlsouer K. Epidemiology, prevention and early detection of breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 435-441.
- Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 169-180.
- Coleman R. Incidence and distribution of bone metastases in metastatic bone disease. Fundamental and clinical aspects. Diel IJ, Kaufmann M, Bastert G, eds: *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 1994, pp 20-30.
- Coleman R. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; (Suppl 80): 1588-1594.
- Koizumi M, Takahashi S, Ogata E. Comparison of serum bone resorption markers in the diagnosis of skeletal metastasis. *Anticancer Res* 2003; 23: 4095-4099.
- Koizumi M, Matsumoto S, Takahashi S, et al. Bone metabolic markers in the evaluation of bone scan flare phenomenon in bone metastases of breast cancer. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 15-20.
- Tahtela R, Tholix E. Serum concentrations of type I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type I procollagen carboxy- and aminoterminal propeptides (PICP, PINP) as markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res* 1996; 16: 2289-2293.
- Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2357-2362.
- Ulrich U, Rhiem K, Schmolling J, et al. Cross -linked type I collagen C- and N telopeptides in women with bone metastases of breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264: 186-190.
- Koizumi M, Yamada Y, Takiguchi T, et al. Bone metabolic markers in bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 542-548.
- Zissimopoulos A, Stellos C, Petrakis G, et al. Procollagen (I) correlation with PSA and bone scan for the diagnosis of bone metastases in prostate cancer patients. *Hell J Nucl Med* 2004; 7: 162-167.
- Piovesan A, Berruti A, Osella G, et al. Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in cancer patients with osteoblastic and osteolytic bone metastases. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 243-246.
- Keskikuru R, Bloigu R, Risteli J, et al. Elevated preoperative serum ICTP is a prognostic factor for overall and disease-free survival in breast cancer. *Oncol Rep* 2002; 9: 1323-1327.
- Keskikuru R, Kataja V, Kosma VM, et al. Preoperative high type I collagen degradation marker ICTP reflects advanced breast cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 4481-4484.
- Berruti A, Torta M, Piovesan A, et al. Biochemical picture of bone metabolism in breast cancer patients with bone metastases. *Anticancer Res* 1995; 15: 2871-2875.
- Maemura M, Lino Y, Yokoe T, et al. Serum concentration of pyridoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2000; 7: 1333-1338.
- Shimozuma K, Sonoo H, Fukunaga M, et al. Biochemical markers of bone turnover in breast cancer patients with bone metastases: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 16-22.
- Φράγκου Β, Σάλεμ Ν, Λοπρέστι Ν, και συν. Συγκριτική μελέτη του προκολλαγόνου III με άλλους καρκινικούς δείκτες και ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις. Δείκτες καρκίνου και μονοκλωνικά αντισώματα στη διάγνωση και θεραπεία των κακογόνων παθήσεων. Πρακτικά συνεδρίου. Εκδ. Ζήτη Π, Θεσσαλονίκη 19-20/10/1990: 207-212.
- Blomqvist C, Risteli L, Risteli J, et al. Markers of type I collagen degradation and synthesis in the monitoring of treatment response in bone metastases from breast carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 73: 1074-1079.

## Research Article

# Procollagen-I, collagen telopeptide I, CEA, CA 15-3 as compared to bone scintigraphy in patients with breast cancer

Athanassios Zissimopoulos, Georgios Petrakis, Konstantinos Stellos, Nikolaos Baziotis

## Abstract

The most common metastases of breast cancer (BC) are bone metastases. Serum pro- I collagen peptide (PICP) and I collagen telopeptide (ICTP) levels indicate the rate of bone collagen synthesis and bone resorption respectively and therefore indicate metasta-

tic activity in the bone. We have studied the clinical importance of serum PICP and ICTP as well as CA 15-3 and CEA and compared them to bone scintigraphy findings indicating metastases from BC. Ninety seven women of mean age 58+8 years with BC were examined. The diagnosis of BC was histologically confirmed. Bone metastases were diagnosed in 68 of them by bone scans performed after the intravenous injection of 925 MBq of technetium-99m methylendiphosphonate, while 29 patients were free from bone metastases. We also examined 52 women of similar age, as controls. Serum PICP, ICTP, CA 15-3 and CEA were measured in both patients and controls. Serum levels of ICTP and CA 15-3 were significantly higher in patients with BC and bone metastases compared to patients without metastases ( $P<0.05$ ), while PICP and CEA were only marginally higher. A statistically significant correlation was observed between the existence of bone metastases and ICTP serum levels ( $P<0.05$ ). The sensitivity of PICP, ICTP, CEA and CA 15-3 was 28.1%, 48.6%, 78%, 42% respectively and their specificity was 83.9%, 94%, 65% and 86% respectively. In conclusion: ICTP and CA 15-3 are the most reliable markers of those studied for the diagnosis of bone metastases in BC. PICP alone or

combined with ICTP were not sensitive enough. CA 15-3 showed sensitivity 78% and specificity 86%. When combining CA 15-3, ICTP and CEA the sensitivity and specificity increased to 82% and 96% accordingly.

*Hell J Nucl Med 2006; 9(1): 60-64*

**Keywords:** Procollagen I carboxyterminal propeptide – Breast cancer – Bone scan CEA – CA 15-3 – Bone metastases

**Correspondence address:**

Dr Athanasios Zissimopoulos,  
Medical School of Democritus University of Thrace,  
Alexandroupolis, Greece,  
Tel: +302551076574, + 30 6977911607,  
Fax: +30 25510 77470, E-mail: azissim@yahoo.gr

*Received: 8 July 2005*

*Accepted revised: 10 March 2006*

