

Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами

А.Д. Петрова, М.Б. Стенина, Л.В. Манзюк, Н.В. Любимова, С.А. Тюляндин
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Александра Дмитриевна Петрова dr.apetrova@gmail.com

Приведены результаты оценки динамики уровня маркеров костной резорбции (S-CTx и дПир) у больных с костными метастазами рака молочной железы, получавших памидронат. Показана взаимосвязь этих маркеров с данными клинико-рентгенологической картины. Не выявлено высокой клинической значимости маркеров в качестве средства диагностики костных метастазов и оценки динамики лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, костные метастазы, маркеры костной резорбции

Time course of changes in bone resorption markers during pamidronate therapy in breast cancer patients with bone metastases

A.D. Petrova, M.B. Stenina, L.V. Manzyuk, N.V. Lyubimova, S.A. Tyulyandin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the results of evaluating the time course of changes in the level of bone resorption markers (S-CTx and dPir) in pamidronate-treated patients with bone metastases from breast cancer. It shows the relationship of these markers to clinical and X-ray findings. The markers were not found to be of high clinical significance as a means for diagnosing bone metastases and estimating treatment trends.

Key words: breast cancer, bone metastases, bone resorption markers

Введение

Метастазы в костях — частое явление при раке различной локализации. Их развитие сопровождается выраженной местной дисрегуляцией процессов костеобразования, что находит отражение в изменении уровня продуктов деградации и новообразования костного матрикса.

Большинство маркеров костной резорбции (остеолиза) представляют собой продукты деградации коллагена I типа, разрушающегося вследствие активности остеокластов. К ним относят гидроксипролин, пиридиновые перекрестные связи пиридинолина и дезоксипиридинолин (дПир), N-телопептид (NTx) и C-телопептид (S-CTx). Пиридинолин и дПир образуются в результате разрушения коллагена, и, по данным литературы, уровень их экскреции с мочой коррелирует с костной резорбцией, в связи с чем они могут быть использованы как маркеры остеолита [1]. S-CTx также является продуктом деградации коллагена, и его повышенный уровень в крови сопровождается такими патологическими состояниями, как болезнь костей Педжета, первичный гиперпаратиреозидизм, остеопороз и метастазы в костях. При остеопорозе уровень S-CTx и дПир коррелирует с риском переломов [2–6].

Несмотря на большое количество исследований, свидетельствующих об информативности определения

костных маркеров, пока они не нашли применения в повседневной клинической практике и в основном используются в клинических исследованиях в качестве дополнительного критерия оценки антирезорбтивных свойств различных препаратов [7, 8].

Целью настоящего исследования была оценка динамики уровня маркеров костной резорбции (S-CTx и дПир) и сопоставление ее с данными клинико-рентгенологической картины у больных с костными метастазами рака молочной железы (РМЖ), получавших памидронат.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 42 больные с костными метастазами РМЖ в возрасте от 32 до 73 лет, получавшие лечение с августа 2008 г. по май 2009 г. в отделении клинической фармакологии и химиотерапии и отделении изучения новых противоопухолевых лекарственных НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина. В исследование включались больные с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ и рентгенологически определяемыми метастазами в костях. Все больные имели исходно нормальный уровень кальция в сыворотке крови, сохранную функцию внутренних органов (в том числе почек), удовлет-

ворительное общее состояние (0–2 балла по шкале ECOG). В исследование не включались больные, имевшие метастазы в головном мозге, гиперпаратиреоз, неконтролируемую гипер- и гипокальциемию, а также пациентки, получавшие в течение 1 мес до включения в исследование аминогликозидные антибиотики, нитрат галлия, бисфосфонаты, лучевую терапию, а также перенесшие хирургическое вмешательство по поводу костной патологии или имевшие в анамнезе остеонекроз челюсти. Все больные получали необходимую в каждом конкретном случае лекарственную противоопухолевую терапию и могли быть включены в исследование на любом этапе противоопухолевого лечения. Ни одна больная не получала лучевую терапию во время исследования.

Памидронат вводили в дозе 90 мг внутривенно капельно в течение 90 мин каждые 4 нед, всего 4 введения.

До начала лечения и через 1 мес после последнего введения памидроната анализировали содержание продуктов деградации коллагена I типа (S-CTx) в сыворотке крови и дПир в моче. Определение маркеров проводили ферментсвязывающим иммуносорбентным методом (ELISA). Биохимический ответ регистрировали при снижении маркера на $\geq 50\%$ от исходного уровня. Кроме того, всем больным до лечения и через 1 мес после последнего введения памидроната выполняли рентгенографию костей.

Расчет корреляционной связи между 2 признаками с неправильным распределением значений основывался на определении рангового коэффициента корреляции Спирмена. Интерпретация значений корреляции: до 0,2 – очень слабая, до 0,5 – слабая, до 0,7 – средняя, до 0,9 – высокая, свыше 0,9 – очень высокая. Полученные значения коэффициента корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении биохимических показателей использовали unpaired Wilcoxon test и ANOVA test. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. На рисунках представлены медианы анализируемых выборок и 25–75 % квартили (вертикальные линии). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; SPSS Inc., Statistica 8.0).

Результаты

Из 42 пациенток, включенных в исследование, результаты лечения в динамике оценены у 38 больных. Из исследования выбыли 4 больные, 1 из которых отказалась от лечения после 3-го введения памидроната; 2 больные умерли от прогрессирования болезни, причина смерти 4-й пациентки неизвестна.

На момент начала лечения 34 (89,5 %) из 38 больных находились в удовлетворительном общем состоянии (0–1 балл по шкале ECOG). Общее состояние остальных

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных РМЖ с костными метастазами, получавших памидронат ($n = 38$)

Показатели	Число больных (%)
Статус по шкале ECOG на момент начала лечения:	
0	3 (7,9)
1	31 (81,6)
2	4 (10,5)
Лекарственная терапия в период введения памидроната:	
химиотерапия	23 (60,5)
гормонотерапия	15 (39,4)
Проявления болезни на момент включения в исследование:	
только костные	13 (34,2)
костные + висцеральные	25 (65,8)
Характеристика костных метастазов:	
остеолитические	12 (31,6)
бластические	1 (2,6)
смешанные	25 (65,8)
Число пораженных областей*:	
1	15 (39,4)
≥ 2	23 (60,6)
Характер костного метастазирования:	
солитарный костный метастаз	13 (34,2)
поражение отдельных позвонков	10 (26,3)
из нескольких областей	15 (39,5)
диссеминированное костное метастазирование	15 (39,5)
Осложнения костного метастазирования на момент включения в исследование:	
боль	34 (89,5)
перелом	12 (31,6)
гиперкальциемия	—
не было	4 (10,5)
Уровень маркеров на момент включения в исследование:	
S-CTx↑	24 (63,1)
дПир↑	29 (76,3)
S-CTx и дПир в пределах нормы	5 (13,1)
Уровень маркеров при остеолитических метастазах:	
S-CTx↑	12 (31,6)
дПир↑	6 (50)
S-CTx и дПир в пределах нормы	9 (75)
	3 (25)
Уровень маркеров при смешанных метастазах:	
S-CTx↑	25 (65,8)
дПир↑	17 (68)
S-CTx и дПир в пределах нормы	20 (80)
	2 (8)

Примечание. * – отдельными анатомическими областями считались: шейный отдел позвоночника + верхний плечевой пояс; грудной отдел позвоночника; поясничный и крестцовый отделы позвоночника; таз + нижние конечности.

4 больных было оценено в 2 балла по шкале ECOG за счет выраженного болевого синдрома, обусловленного метастатическим поражением костей. В качестве системной противоопухолевой терапии 23 (60,5 %) из 38 пациенток получали химиотерапию, остальные 15 (39,5 %) – гормонотерапию. Изолированное поражение костной

Таблица 2. Зависимость уровня S-CTx и дПир от распространенности костных метастазов

Маркер	Солидарный метастаз (n = 13)	Поражение отдельных позвонков из нескольких областей и диссеминированное поражение (n = 25)	p
S-CTx, нг/мл	0,8 (0,35–1,59)	0,98 (0,15–3,5)	0,22
дПир, нмоль/ммоль креатинина	8,6 (0,1–21,4)	14,1 (0,1–22,5)	0,03

системы наблюдалось у 13 (34,2 %) больных, у 25 (65,8 %) пациенток помимо костных метастазов имелось поражение висцеральных органов. По данным рентгенографии костей 25 (65,8 %) из 38 больных имели смешанные метастазы, 12 (31,6 %) — литические, у 1 больной имелись бластические метастазы. Изолированное поражение 1 области выявлено у 15 (39,5 %) больных, 2 и более областей — у 23 (60,5 %) больных. Солидарное метастазирование в кости (изолированный костный очаг) имелось у 13 (34,2 %) пациенток, диссеминированное поражение скелета — у 15 (39,5%), у остальных 10 (26,3 %) больных были поражены отдельные позвонки из нескольких областей. На момент включения в исследование болевой синдром имелся у 34 (89,5 %) из 38 больных, у 12 (31,6 %) больных были патологические переломы, 4 (10,5 %) пациентки не имели никаких осложнений костного метастазирования. Ни у одной пациентки на момент включения в исследование не было зафиксировано гиперкальциемии.

У 33 (86,9 %) больных независимо от характера костных метастазов (литические или смешанные) при включении в исследование имелось повышение одного или обоих изучавшихся маркеров остеолита, и только у 5 (13,1 %) пациенток уровень обоих маркеров был в пределах нормы. Подробная характеристика больных, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

На основании рентгенологического обследования, выполнявшегося до начала лечения памидронатом и после него, нарастание пластического компонента в костных метастазах, интерпретируемое как положительная динамика, выявлено у 26 (68,4 %) пациенток; появление новых очагов деструкции (отрицательная динамика) — у 4 (10,5 %) пациенток; отсутствие динамики (стабилизация) — у 8 (21 %) больных.

C-телопептид коллагена. У здоровых женщин в пременопаузе значение этого маркера в сыворотке крови составляет $0,29 \pm 0,14$ нг/мл, у женщин в постменопаузе — $0,56 \pm 0,23$ нг/мл [8, 9]. Уровень маркера $< 0,8$ нг/мл был принят за норму.

Исходно уровень S-CTx был повышен у 24 (63,1 %) из 38 оцененных в динамике больных.

При оценке связи уровня S-CTx со степенью распространенности костных метастазов значение этого маркера составило 0,8 (0,35–1,59) и 0,98 (0,15–3,5) нг/мл соответственно у больных с солидарным и множественным поражением костей ($p = 0,22$). Зависимость уровня S-CTx от распространенности костных метастазов до и после лечения представлена в табл. 2.

При анализе динамики маркера во всей группе больных независимо от рентгенологической картины установлено, что биохимический ответ (снижение на ≥ 50 % от исходного уровня) наблюдался у 28 (73,6 %) пациенток, медиана уровня S-CTx до лечения во всей группе больных составила 0,90 (0,15–3,5) нг/мл, после 4 введений памидроната — 0,26 (0,07–1,76) нг/мл ($p = 0,00003$).

При анализе уровня биохимического ответа у 24 больных с исходно повышенным значением этого маркера у 17 (70,8 %) пациенток зарегистрирован биохимический ответ на лечение памидронатом; медианы до и после 4 введений составили соответственно 1,07 (0,8–3,5) и 0,36 (0,09–3,5) нг/мл ($p = 0,0003$).

Дополнительно был проанализирован уровень S-CTx в сыворотке крови у 14 (36,8 %) пациенток с исходно нормальным его значением. Медиана уровня S-CTx до лечения в этой группе больных составила 0,495 (0,15–0,79) нг/мл, после 4 введений памидроната — 0,165 (0,07–1,76) нг/мл ($p = 0,0258$).

Медианы значений S-CTx в сыворотке крови во всей группе больных, в группах пациенток с исходно повышенным и исходно нормальным его уровнем до лечения и после 4 введений памидроната представлены на рис. 1.

При анализе уровня S-CTx в зависимости от рентгенологической оценки эффекта оказалось, что среди 34 больных с рентгенологически положительной динамикой (признаки репарации) и стабилизацией

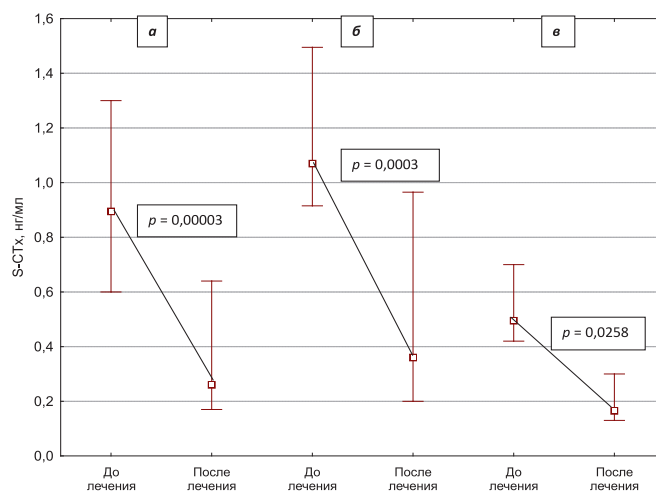


Рис. 1. Медианы S-CTx в сыворотке крови до и после 4 введений памидроната: а — во всей группе больных; б — в группе больных с исходно повышенным уровнем; в — в группе больных с исходно нормальным уровнем

Таблица 3. Динамика S-СТх и дПир у больных с положительной динамикой и стабилизацией костных метастазов по данным рентгенографии

Маркер	До лечения памидронатом	После лечения памидронатом	p
S-СТх (норма < 0,8 нг/мл)	0,865 (0,15–3,5)	0,245 (0,07–1,76)	< 0,001
дПир (норма < 8,0 нмоль/ммоль креатинина)	11,9 (0,1–22,5)	8,8 (0–20,3)	0,13

болезни биохимический ответ после 4 введений памидроната зарегистрирован у 26 (76,4 %) пациенток. Медиана значения S-СТх до лечения составила в этой группе 0,87 (0,15–3,5) нг/мл, после лечения – 0,25 (0,07–1,76) нг/мл ($p < 0,001$). Динамика S-СТх у больных с положительной динамикой и стабилизацией со стороны костных метастазов по данным рентгенографии представлена в табл. 3.

Интересно отметить, что у 2 из 4 больных, у которых лечебный эффект со стороны костной системы рентгенологически был расценен как прогрессирование, также наблюдалось снижение уровня S-СТх с его нормализацией.

Таким образом, мы не выявили сколько-нибудь значимой зависимости между исходным уровнем S-СТх и степенью распространенности поражения костной системы, что, возможно, связано с небольшим числом больных в сравниваемых группах.

Снижение уровня S-СТх в результате лечения памидронатом отмечено как среди больных с исходно повышенным значением данного маркера, так и среди больных, у которых уровень S-СТх исходно был в пределах нормы.

У 26 (76,4 %) из 34 больных с рентгенологически положительной динамикой и стабилизацией костных метастазов уровень S-СТх после 4 введений памидроната снизился и достиг биохимического ответа. Снижение уровня S-СТх отмечено и у 2 из 4 больных, у которых рентгенологически было выявлено прогрессирование костных метастазов.

Дезоксипиридинолин. У здоровых женщин значение этого маркера в моче составляет 3,0–7,4 нмоль/ммоль креатинина [8, 9]. Уровень маркера < 8,0 нмоль/ммоль креатинина был принят за норму. Исходно он был повышен у 29 (76,3 %) из 38 оцененных в динамике больных.

При оценке связи уровня дПир со степенью распространенности костных метастазов значение этого маркера составило 8,6 (0,1–22,4) и 14,1 (0,1–22,5) нмоль/ммоль креатинина соответственно у больных с солитарным и множественным поражением костей ($p = 0,03$). Зависимость уровня дПир от распространенности костных метастазов представлена в табл. 2.

При анализе динамики данного маркера во всей группе больных независимо от рентгенологической картины установлено, что биохимический ответ (снижение значения на ≥ 50 % от исходного) по уровню дПир в моче наблюдался у 7 (18,4 %) из 38 пациенток. Медиана уровня дПир до лечения памидронатом во всей группе больных составила 12,4 (0,1–22,5) нмоль/ммоль креатинина, после 4 введений памидроната – 9,05 (0–44,5) нмоль/ммоль креатинина ($p = 0,13$).

Среди 29 (76,3 %) больных с исходно повышенным значением дПир в моче у 6 (20,6 %) выявлен биохимический ответ; медианы до и после 4 введений памидроната составили соответственно 14,1 (8,6–22,5) и 11,9 (0–44,5) нмоль/ммоль креатинина ($p = 0,0201$).

Дополнительно был проанализирован уровень дПир в моче у 9 (23,6 %) из 38 пациенток с исходно нормальным значением данного маркера. Медиана уровня дПир до лечения в этой группе больных составила 1,75 (0,1–7,1) нмоль/ммоль креатинина, после 4 введений памидроната – 5,4 (0,1–10,0) нмоль/ммоль креатинина ($p = 0,02088$).

Медианы значений дПир в моче во всей группе больных, в группах с исходно повышенным и исходно нормальным уровнем маркера до лечения и после 4 введений памидроната представлены на рис. 2.

Среди 34 (89,4 %) больных с рентгенологически положительной динамикой и стабилизацией через 1 мес после последнего введения памидроната биохимический ответ по уровню дПир в моче наблюдался у 5 (14,7 %) пациенток. Медиана значения дПир в моче до лечения составила в этой группе 11,9 (0,1–22,5) нмоль/ммоль креатинина, после лечения – 8,8 (0–20,3) нмоль/ммоль креатинина ($p = 0,13$). Динамика дПир у больных с положительной динамикой и стабилизацией костных метастазов по данным рентгенографии представлена в табл. 3.

Среди 4 пациенток с отрицательной динамикой по данным рентгенографии через 1 мес после последнего

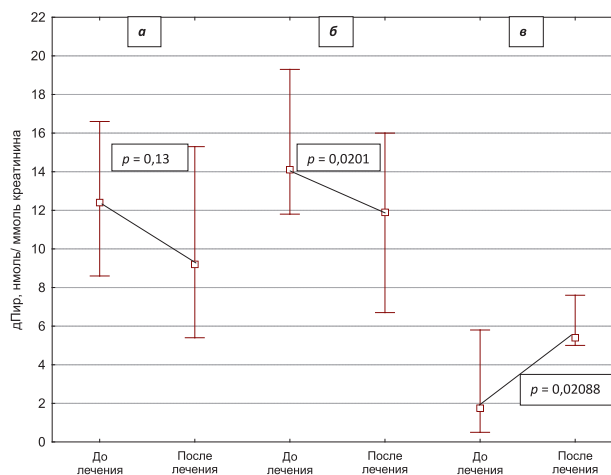


Рис. 2. Медианы дПир в моче до и после 4 введений памидроната: а – во всей группе больных; б – в группе больных с исходно повышенным уровнем; в – в группе больных с исходно нормальным уровнем

Таблица 4. Корреляция между маркерами остеолитиза

Медианы S-CTx и дПир	Коэффициент корреляции	p
До лечения	0,401	0,019
После лечения	0,554	0,001

введения памидроната у 1 больной наблюдалось снижение уровня дПир.

Таким образом, уровень дПир был существенно выше в группе больных, имевших распространенное костное поражение. Биохимический ответ со стороны данного маркера отмечен лишь у 18,4 % больных, при этом медиана значения маркера в группе больных с исходно повышенным уровнем снизилась статистически значимо ($p = 0,02$). Неожиданным оказалось увеличение медианы дПир в группе больных с исходно нормальным его значением, особенно если принять во внимание тот факт, что ни у одной больной в этой группе не было выявлено прогрессирования костных метастазов по данным рентгенографии, однако формально медиана дПир осталась в пределах нормы.

Мы проанализировали также взаимосвязь S-CTx и дПир до и после лечения. Коэффициент корреляции до лечения составил 0,401 (слабая корреляция, $p = 0,019$), после лечения – 0,554 (средняя корреляция, $p = 0,001$). Данные представлены в табл. 4.

Обсуждение

Несмотря на длительность изучения практической значимости S-CTx и дПир как показателей костной резорбции, в литературе до настоящего времени отсутствуют данные о необходимости их использования в диагностике и мониторинге поражения скелета у онкологических больных в качестве самостоятельных критериев и при их комплексном определении.

Выявленные нами изменения, заключающиеся в увеличении содержания в крови S-CTx и дПир у больных с костными метастазами РМЖ, согласуются с основными сведениями литературы [10, 11]. К сожалению, мы не обнаружили зависимости между исходным уровнем S-CTx и степенью распространенности поражения костной системы, что, возможно, связано с небольшим числом больных в сравниваемых группах. Напротив, уровень дПир был существенно выше в группе больных, имевших распространенное костное поражение ($p = 0,03$), что соответствовало литературным данным [11].

Сомнительной остается корреляция маркеров костной резорбции с данными рентгенологической картины: больших рандомизированных исследований, демонстрирующих ее наличие или отсутствие, не проводилось. Несколько неожиданным для нас оказалось снижение уровня S-CTx у 2 из 4 больных, у которых рентгенологически было выявлено прогрессирование со стороны костных метастазов, и увеличение медианы дПир в подгруппе больных с исходно нормальным его значением при отсутствии прогрессирования костных метастазов по данным рентгенографии.

Заключение

Таким образом, если говорить об использовании маркеров костного метаболизма в качестве средства диагностики костных метастазов и оценки динамики лечения, то от них необходимы чувствительность, специфичность и возможность прогнозирования течения костных метастазов. В связи с этим на сегодняшний день их клиническая значимость оценивается не очень высоко, и их динамическое наблюдение может иметь лишь дополнительную диагностическую ценность. Проведение дополнительных исследований поможет более точно определить место этих маркеров в диагностике и оценке динамики лечения костных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineyts E. et al. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991;6(6):639–44.
2. Eyre D.R., Dickson I.R., Van Ness K.P. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxypyridinium residues. *Biochem J* 1988;252(2):495–500.
3. Knott L., Bailey A.J. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone* 1998;22(3):181–7.
4. Seibel M.J., Woitge H., Scheidt-Nave C. et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res* 1994;9(9):1433–40.
5. Woitge H.W., Pecherstorfer M., Li Y. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):792–801.
6. Seibel M.J., Gartenberg F., Silverberg S.J. et al. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):481–6.
7. Lipton A., Costa L., Coleman R.E. Bone turnover markers: tools for prognoses and monitoring response to bisphosphonates? *Breast Dis* 2011;33(2):59–69.
8. Coleman R.E., Costa L., Saad F. et al. Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(3):411–32.
9. Coleman R.E., Brown J., Terpos E. et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(7):629–39.
10. Lipton A., Chapman J.W., Demers L. et al. Use of elevated bone turnover to predict bone metastasis. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):28s [abstr 591].
11. Hou M.F., Tsai L.Y., Tsai S.M. et al. Biochemical markers for assessment of bone metastases in patients with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 1999;15(8):452–60.