

УДК 616-006.8

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Н.В. Любимова, Г.В. Кожарская, С.М. Портной

Ключевые слова: С-телопептид коллагена I типа; дезоксиридинолин; тартрат-резистентная кислая фосфатаза; метастазы в костях; рак молочной железы; прогноз.

Изучали зависимость биохимических маркеров костной резорбции (С-концевой телопептид – СТХ, дезоксиридинолин – Дпид, тартратрезистентная кислая фосфатаза 5b – ТРКФ) и остеосинтеза (костная щелочная фосфатаза – КЩФ) от клинических проявлений метастазов в костях у 239 больных раком молочной железы (РМЖ) с поражением и без признаков поражения скелета. Повышенные уровни СТХ и КЩФ ассоциировались с плохим прогнозом в соответствии с увеличением скелетных осложнений и уменьшением показателей выживаемости больных. Биохимические маркеры могут быть использованы в оценке прогноза и оптимизации лечения метастазов в костях у больных РМЖ.

У больных раком молочной железы (РМЖ) при диссеминации болезни скелет является третьей локализацией по частоте метастазов. Метастазирование в костную ткань сопровождается усилением интенсивности процессов резорбции, а также костеобразования в результате стимуляции активности и дифференцировки остеокластов и остеобластов под действием различных ауто- и паракринных факторов, продуцируемых злокачественными клетками [1].

В этом аспекте развитие неинвазивных методов диагностики и мониторинга поражения скелета у онкологических больных на основе определения биохимических показателей, отражающих интенсивность процессов резорбции и формирования костной ткани, представляет теоретический и практический интерес. В течение последних десятилетий накоплен определенный клинический материал, свидетельствующий о возможности их использования в диагностике и наблюдении за эффективностью лечения костных метастазов [2–7]. В то же время в последнее время усилился интерес к прогностической значимости маркеров костного метаболизма. В работах ряда авторов представлены данные по прогностическому значению маркеров костной резорбции С- и N-концевых телопептидов коллагена I типа, экскреция которых с мочой усиливается в результате деструкции костного матрикса при поражении скелета у онкологических больных. При этом степень повышения концентрации этих показателей в моче коррелировала с распространенностью костной деструкции, выраженностью болевого синдрома, частотой патологических переломов [8–12]. Кроме того, установлена зависимость общей выживаемости больных с метастазами в костях от усиления экскреции с мочой телопептидов коллагена I типа [8, 9].

Следует отметить, что результаты исследования маркеров резорбции и формирования костной ткани в оценке прогноза поражения скелета у больных РМЖ ограничены отдельными наблюдениями и носят противоречивый характер, что может быть обусловлено высокой вариабельностью результатов их определе-

ния в моче. В связи с этим представляется важным изучение прогностической значимости биохимических показателей, отражающих разные этапы костного ремоделирования, на основе их исследования в сыворотке крови больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 239 больных РМЖ, из которых у 167 больных не было клинических или рентгенологических признаков метастатического поражения скелета и у 72 были подтверждены метастазы в костях.

Диагностика метастазов в костях проводилась на основании данных сцинтиграфии и последующей рентгенографии в плановом порядке. Критерием отбора онкологических больных являлось отсутствие приема бисфосфонатов и лучевой терапии в анамнезе за последние 4 месяца. В зависимости от распространенности метастатического поражения скелета больные были поделены на 2 группы. В группу больных с единичными метастазами были включены больные, имеющие по данным сцинтиграфии и рентгенографии скелета от одного до нескольких очагов поражения в пределах одной или двух костей. Больные с метастатическим поражением трех и более костей были объединены в группу с множественными метастазами. Оценка эффективности противоопухолевой терапии проводили с помощью сцинтиграфии и рентгенографии скелета каждые 6 месяцев. Критериями прогноза являлись распространенность поражения скелета, наличие патологического перелома, выраженность болевого синдрома и пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость, а также трехлетняя выживаемость без прогрессирования.

Биохимические маркеры костного метаболизма исследовали иммуноферментными методами в плазменном варианте на основе высокоспецифичных моноклональных антител. Концентрацию СТХ (нг/мл), а также активность ТРКФ (Ед/л) и КЩФ (Ед/л) в сыворотке крови определяли при использовании соответствующ-

щих тест-систем: Serum CrossLaps (Osteometer), Bone-TRAP (IDS) и Metra BAP (Quidel Cor.). Определение Дпид в моче проводили набором Metra DPD EIA Kit (Quidel Cor.). Для стандартизации экскреции Дпид использовали вторую утреннюю спонтанную порцию мочи с последующей нормализацией его концентрации к уровню креатинина в анализируемой пробе, результаты выражали в нмоль/моль креатинина.

Статистическую обработку результатов, имеющих ненормальное распределение, проводили методом однофакторного дисперсионного анализа. Корреляционный анализ выполнялся при помощи непараметрического критерия Спирмена. Оценку выживаемости и других временных параметров в различных группах проводили тестом log-rank методом Каплан–Мейера. Различия показателей в изучаемых группах считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты в табл. 1 представлены в виде медианы и интервалов значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки прогностической значимости маркеров костного метаболизма нами была проанализирована их взаимосвязь с клиническими проявлениями метастазов в костях (распространенность поражения скелета, выраженность болевого синдрома, получаемое обезбоживание, наличие патологического перелома) у больных РМЖ.

Как следует из представленных в табл. 1 данных, при анализе зависимости изучаемых маркеров от распространенности метастатического поражения скелета у больных РМЖ установлено статистически достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровней СТХ и КЩФ при множественных метастазах по сравнению с соответствующими показателями у больных, имевших единичные очаги поражения. Для Дпид усиление экскреции имело характер тенденции ($p = 0,05$), а для ТРКФ статистически значимых различий установить не удалось,

что может быть обусловлено выраженной вариабельностью этих показателей.

Наличие патологических переломов является важной клинической характеристикой выраженности остеолита у больных РМЖ при поражении скелета. Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей костного метаболизма с прогностически неблагоприятным скелетным осложнением больных с метастазами в костях разделили на группы в зависимости от наличия патологического перелома, верифицированного по данным рентгенологического исследования скелета. Как следует из таблицы, наиболее выраженные изменения были характерны для маркера остеолита СТХ, уровень которого в сыворотке крови больных с патологическим переломом высокодостоверно ($p < 0,001$) превышал соответствующий показатель при отсутствии патологического перелома. Кроме того, было установлено также достоверное ($p < 0,01$) увеличение показателя костеобразования КЩФ с преобладанием гиперферментемии в группе больных с патологическим переломом. ТРКФ по своим медианам и максимальным значениям у больных с наличием и отсутствием патологического перелома отличалась незначительно, а экскреция Дпид была практически одинаковой и не достигала статистически достоверной разницы.

Установлена также зависимость маркеров от таких клинических характеристик, как выраженность болевого синдрома и получаемое обезбоживание. Анализ взаимосвязи между биохимическими показателями и болевым синдромом, оценивающимся также по получаемому обезбоживанию, выявил их достоверное увеличение в группах пациенток с сильной болью и получавших наркотические анальгетики по сравнению с пациентками с умеренной болью и принимавших нестероидные противовоспалительные средства. При этом по степени и частоте повышения критериев остеолита наиболее выраженные изменения были характерны для СТХ. Как и при анализе других клинических характеристик, выраженность болевого синдрома была взаимосвязана с маркером остеосинтеза КЩФ, активность которой как по максимальным уровням, так и по медиане была значительно выше у больных с сильной болью (табл. 1).

В соответствии с установленной зависимостью биохимических показателей остеолита (СТХ) и остеосинтеза (КЩФ) от клинических признаков метастатического поражения скелета представлялось важным оценить влияние уровня этих наиболее информативных маркеров на 5-летнюю общую выживаемость и 3-летнюю выживаемость без прогрессирования у больных с метастазами, а также на 5-летнюю безрецидивную выживаемость в группе больных без признаков поражения скелета. Оценка прогностической значимости биохимических показателей остеолита и остеосинтеза проводилась на основании результатов их определения при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения.

Анализ отдаленных результатов лечения больных РМЖ проведен с учетом рассчитанных пороговых уровней СТХ (0,74 нг/мл) и КЩФ (43,7 Ед/л). В соответствии с полученными кривыми выживаемости (рис. 1), при повышенных значениях СТХ в сыворотке крови больных РМЖ с метастазами при их первичном обследовании 5-летняя общая выживаемость была достоверно ($p < 0,05$) ниже (11,2 %) по сравнению с больными, у которых СТХ был в пределах порогового уровня (30 %).

Таблица 1

Показатели костного метаболизма у больных РМЖ в зависимости от клинических характеристик метастатического процесса

Показатель	СТХ (нг/мл)	КЩФ (Ед/л)	Дпид (нмоль/ммоль креат.)	ТРКФ (Ед/л)
Распространенность поражения скелета				
Множественные	0,62* 0–3,52	45,6* 11,8–135,5	11,4 5,7–26,8	5,6 1,6–28,7
Единичные	0,43 0,07–1,34	33,1 5,4–80,5	9,2 3,4–19,6	5,0 4,6–19,4
Патологический перелом				
Наличие	1,10* 0,4–3,43	54,5* 9,5–160,6	14,3 2,4–27,9	11,2* 4,9–28,7
Отсутствие	0,60 0,24–0,92	29,8 11,8–93,2	12,4 3,8–26,8	8,1 4,6–17,9
Болевой синдром				
Сильный	1,0* 0,4–3,52	59,8* 11,8–185,3	13,8* 2,4–27,8	10,9* 4,0–28,7
Умеренный	0,4 0,02–0,92	34,6 9,5–160,6	9,1 0–22,6	8,1 1,6–19,4

Примечание. Представлены медианы и интервалы значений биохимических маркеров; * – различия достоверны в сравниваемых группах больных ($p < 0,05–0,001$).

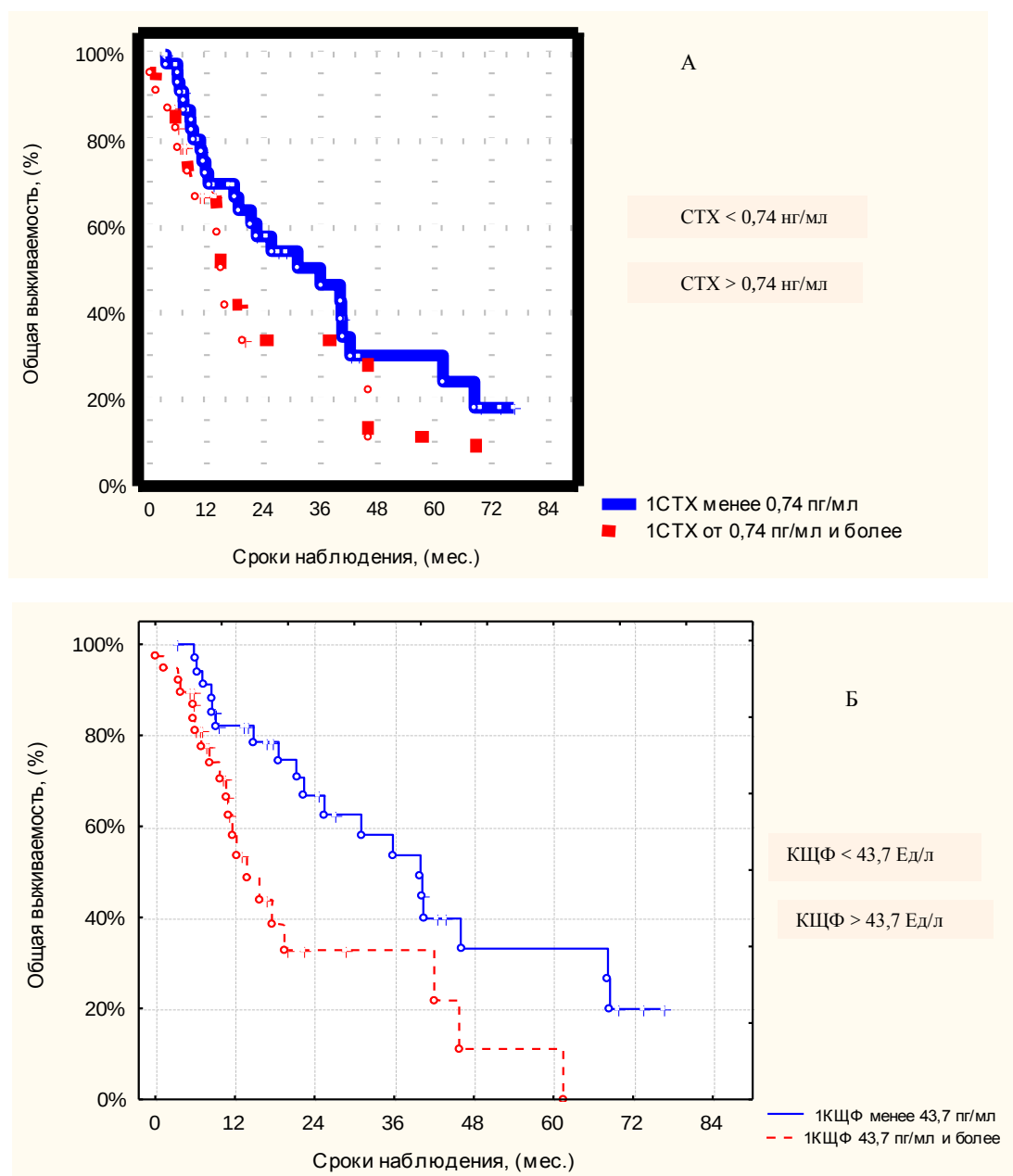


Рис. 1. Общая выживаемость больных РМЖ с метастазами в костях в зависимости от уровня СТХ (А) и КЩФ (Б) при первичном обследовании

При этом медиана общей выживаемости больных с повышенным остеоллизом (14,9 мес.) была достоверно ниже по отношению к выживаемости больных со значениями СТХ в пределах нормы (31,7 мес.). Достоверные различия установлены также при расчете общей выживаемости больных с учетом порогового уровня КЩФ: 5-летняя общая выживаемость была существенно ниже (11 %) при гиперферментемии ($> 43,7$ Ед/л), тогда как при значениях фермента ниже порогового уровня она составила 33,1 %. Аналогично результатам анализа СТХ, медиана срока жизни у больных с высокими уровнями КЩФ была значительно ниже (13,4 мес.), чем у пациенток с активностью фермента в пределах порогового уровня, которая составила 39,2 мес. ($p = 0,011$).

Достоверные ($p < 0,05$) различия установлены также при анализе 3-летней выживаемости без прогрессирования у больных с метастазами в костях с учетом СТХ и КЩФ при первичном обследовании (рис. 2). При значениях СТХ и КЩФ выше соответствующих пороговых уровней она составила 0 и 7,9 % (при медианах срока жизни 4,8 и 5,5 мес., соответственно), что объяснялось тем, что больные этой подгруппы умерли в течение двух лет от начала исследования. В то же время у пациенток с низкими значениями СТХ и КЩФ 3-летняя выживаемость без прогрессирования была достоверно выше (12,1 и 8,9 %, соответственно) с соответствующими более высокими медианами срока жизни (11,7 и 18,8 мес.).

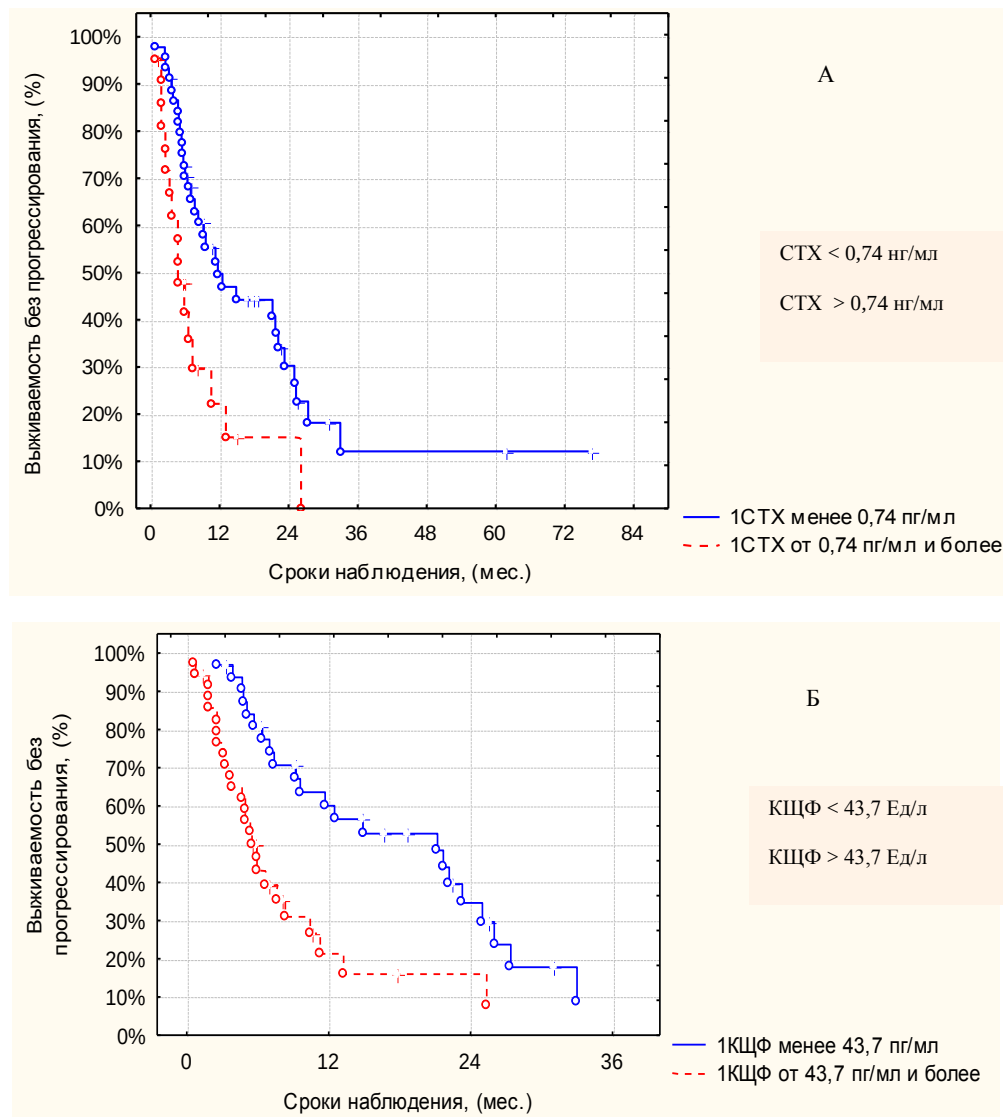


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных РМЖ с метастазами в костях в зависимости от уровня СТХ (А) и КЩФ (Б) при первичном обследовании

Анализ 5-летней общей выживаемости больных РМЖ без признаков поражения скелета не выявил достоверного влияния СТХ и КЩФ как при их первичном обследовании, так и в процессе динамического наблюдения. В то же время при анализе 5-летней безрецидивной выживаемости в процессе динамического наблюдения больных этой группы с учетом показателя СТХ получены достоверные ($p = 0,0016$) различия: при значениях СТХ выше порогового уровня она составила 64,6 %, тогда как при показателях < 0,74 нг/мл была достоверно ($p = 0,0016$) выше (81,4 %). Достоверные различия ($p = 0,0016$) 5-летней безрецидивной выживаемости были также установлены у больных без метастазов в процессе динамического наблюдения с учетом порогового уровня КЩФ (43,7 Ед/л): 5-летняя выживаемость была существенно ниже (59,4 %) при гиперферментемии, тогда как при нормальных значениях фермента она достигала 82,9 %.

Следует отметить, что полученные нами результаты согласуются с работами, опубликованными в последнее время, в которых отражено прогностическое

значение маркеров костной резорбции С- и N-концевых телопептидов коллагена I типа у больных с поражением скелета при злокачественных новообразованиях различной локализации. В соответствии с результатами определения экскреции с мочой NTx авторами [11] было сделано распределение больных на группы с высоким, умеренным и низким уровнем остеолитической активности, при этом пропорция больных, имевших скелетные осложнения во время исследования, была значительно выше при высоком уровне остеолитической активности в сравнении с таковым в пределах нормы. Кроме того, высокий уровень экскреции NTx коррелировал с повышенным риском прогрессирования костных метастазов, а также резко увеличивал вероятность смерти. Высокая прогностическая значимость экскреции NTx и СТХ отмечается также в работах других авторов [8, 9].

В результате выполненного нами анализа удалось показать, что оценка состояния костного ремоделирования на основе исследования СТХ и КЩФ в сыворотке крови у больных РМЖ при их определении на этапе первичного обследования и в динамике имеет прогно-

стическое значение не только в отношении дальнейшего течения болезни, но и в целом в отношении прогноза для жизни. У больных с высокими биохимическими показателями раньше возникали скелетные осложнения, снижающие качество жизни, а также уменьшалась общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования у больных с поражением скелета и безрецидивная выживаемость в группе больных без метастазов в костях. Установленная нами закономерность может служить основой для индивидуализации лечения бисфосфонатами, назначение которых с учетом степени повышения маркера остеолитического СТХ, а также маркера остеосинтеза КЩФ будет способствовать своевременной коррекции терапии РМЖ и профилактике скелетных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, доказана достоверная взаимосвязь маркеров костного метаболизма с клиническими проявлениями метастазов в костях (распространенностью поражения скелета, наличием патологического перелома, выраженностью болевого синдрома). Наиболее выраженные изменения у больных при поражении скелета характерны для маркера остеолитического СТХ и остеосинтеза КЩФ. При этом усиление интенсивности процессов костного ремоделирования у больных РМЖ было достоверно связано с уменьшением показателей их выживаемости. Превышение пороговых уровней СТХ и КЩФ при первичном обследовании больных РМЖ с метастазами в костях достоверно влияло на 5-летнюю общую и 3-летнюю выживаемость без прогрессирования. Доказано также достоверное снижение 5-летней безрецидивной выживаемости у больных без признаков поражения скелета в зависимости от степени повышения маркеров в процессе их динамического исследования. В целом, СТХ и КЩФ, как наиболее информативные биохимические маркеры метастазирования в кости, определяют прогноз развития метастазов в костях у больных РМЖ. Установленная закономерность может служить основой для оптимизации тактики применения бисфосфонатов и способствовать повышению эффективности лечения и профилактике скелетных осложнений у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chirgwin J.M., Guise T.A. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases // *Crit. Rev. Eukaryot. Expr.* 2000. V. 10. № 2. P. 159-178.
2. Любимова Н.В., Пашков М.В., Кожарская Г.К. и др. Значение биохимических маркеров костного метаболизма при поражении скелета у больных раком молочной и предстательной желез // *Сибирский онкологический журнал*. 2006. № 3. С. 116-117.

3. Demers L., Costa L., Lipton A. Biochemical marker and skeletal metastases // *Clin. Orthop.* 2003. V. 415 (Suppl.). P. 138-147.
4. Izumi M., Nakanishi Y., Takayama K. et al. Diagnostic value of bone-turnover metabolites in the diagnosis of bone metastases in patients with lung carcinoma // *Cancer*. 2001. V. 91. № 8. P. 1487-1493.
5. Lipton D., Richter A., Geppert R. et al. Normalization of biochemical markers of bone formation correlates with clinical benefit from therapy in metastatic breast cancer // *Anticancer Res.* 2003. V. 23. № 2A. P. 1017-1026.
6. Pectasides D., Nikolaou M., Farmakis D. et al. Clinical Value of Bone Remodelling Markers in Patients with Bone Metastases Treated with Zoledronic Acid // *Anticancer Res.* 2005. V. 25. P. 1457-1463.
7. Vinholes J.J., Purohit O.P., Abbey M.E. et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomized trial of pamidronate for metastatic bone disease // *Ann. Oncol.* 1997. V. 8. P. 1243-1250.
8. Семенов Н.Н., Любимова Н.В., Кушинский Н.Е., Личиницер М.Р. С-концевой телопептид коллагена I типа – фактор прогноза при метастатическом поражении скелета у больных раком молочной железы // *Технологии живых систем*. 2012. Т. 9. № 3. С. 3-7.
9. Ali S.M., Demers L.M., Leitzel K. et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis // *Ann. Oncol.* 2004. V. 15. P. 455-459.
10. Brown J.E., Thomson C.S., Ellis S.P. et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease // *Br. J. Cancer*. 2003. V. 89. P. 2031-2037.
11. Coleman R.E., Major P., Lipton A. et al. Predictive Value of Bone Resorption and Formation Markers in Cancer Patients With Bone Metastases Receiving the Bisphosphonate Zoledronic Acid // *J. Clin. Oncol.* 2005. V. 23. P. 4925-4935.
12. Costa B.L., Demers L.M., Gouveia-Oliveira A. et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I Cross-Links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status // *J. Clin. Oncol.* 2002. V. 20. № 3. P. 850-856.

Поступила в редакцию 9 августа 2013 г.

Lyubimova N.V., Kozarskaya G.V., Portnoy S.M. PROGNOSTIC VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM IN BREAST CANCER PATIENTS

Relation between biochemical markers of bone resorption (urine excretion of deoxypyridinoline – Dpyd, serum concentration of C-telopeptide of type I collagen – CTX and activity of tartrate-resistant acid phosphatase 5b – TRAP 5b and formation (bone-specific alkaline phosphatase – BAP) and a range of skeletal complications were evaluated in 239 breast cancer patients with and without bone metastases. The elevation of studied biochemical parameters in breast cancer patients was significantly associated with the extent of skeletal metastases (CTX, BAP), pathological fractures (CTX, TRAP, BAP) and the severity of pain (CTX, Dpyd, TRAP, BAP). Elevated rate of bone turnover was associated with reduced survival of breast cancer patients. The significant difference of overall survival and progression-free survival estimated on a base of cut-off values of CTX (0.74 ng/ml) and BAP (43.7 IU/L) was found in the group of breast cancer patients with bone metastases. Elevated CTX and BAP were associated with reduced relapse free survival in patients without bone metastases. These biochemical parameters are of value in the bone diseases prognosis and management of breast cancer patients.

Key words: C-telopeptide of type I collagen; deoxypyridinoline; tartrate-resistant acid phosphatase 5b; bone alkaline phosphatase; breast cancer; bone metastases; prognosis.