

ТАРТРАТРЕЗИСТЕНТНАЯ КИСЛАЯ ФОСФАТАЗА - БИОХИМИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ КОСТНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Н.В. Любимова¹, М.В. Пашков¹, С.А. Тюляндин¹,
В.Е. Гольдберг², Н.Е. Кушлинский¹

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН¹, г. Москва
НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН²*

В проведенном исследовании показано, что определение уровня тартратрезистентной кислой фосфатазы 5b может быть использовано в качестве маркера метастатического поражения скелета. Тест обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью: у больных раком молочной железы эти показатели составили 82 и 87%, у пациентов с раком предстательной железы - 71 и 83,4% соответственно. Определение этого маркера у онкологических больных, особенно при злокачественных опухолях молочной железы, может способствовать повышению точности ранней диагностики метастазов в кости, оценки степени метастатического поражения скелета, а также мониторинга эффективности лечения бисфосфонатами,

TARTRAT-RESISTANT ACID PHOSPHATASE IS THE BIOCHEMICAL CRITERION OF METASTASES IN BONES

N.V. Lyubimova¹, M.V. Pashkov¹, S.A. Tyulandin¹, V.E. Goldberg², RE. Kushlinskiy¹ N.N.

Blokhin Cancer Research Center, RAMS¹, Moscow, Cancer Research Center², Tomsk

Determination of tetrat-resistant acid phosphatase 5b (TRAP 5b) level was shown can be used as a marker of metastatic involvement in bones. Diagnostic sensitivity and specificity rates were 82% and 87%, respectively for patients with breast cancer and 71% and 83,4% for patients with prostate cancer. The determination of this marker in cancer patients, especially in breast cancer patients, can promote the increase in the accuracy of early detection of bone metastases, the assessment of metastatic involvement in bones and the treatment efficiency monitoring.

Для рака молочной (РМЖ) и предстательной (РПЖ) желез характерна высокая остеотропность [1, 2]. Своевременная диагностика метастазов в кости необходима для правильного планирования лечебных мероприятий, определения стадии заболевания и оценки прогноза. Однако чувствительность и специфичность используемых в настоящее время инструментальных методов исследования скелета недостаточно высокие [1, 5]. В связи с этим активно разрабатываются неинвазивные методы диагностики метастазов в кости на основе определения критериев костного ремоделирования. Одним из таких маркеров является тартратрезистентная кислая фосфатаза 5b (TRAP 5b). По данным разных авторов, TRAP 5b синтезируется исключительно остеокластами. Этот фермент принимает активное участие в процессах костной резорбции и выделяется в сыворотку крови пропорционально ее интенсивности. Активность

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ. 2004. №4 (12)

TRAP 5b в сыворотке крови не зависит от функционального состояния печени и почек и отражает интенсивность костной резорбции за последние 24 ч [3, 6, 8]. Метастазирование злокачественных опухолей молочной железы в костную ткань сопровождается увеличением интенсивности процессов остеолита и повышением в сыворотке крови активности TRAP 5b в результате ее выхода в циркуляторное русло [10]. К увеличению активности TRAP 5b могут приводить и метастазы в кости у больных РПЖ, несмотря на их остеобластический характер [4]. Однако в связи с тем, что стандартизованные методы определения этого маркера разработаны сравнительно недавно, данные о возможности его использовании для диагностики метастазов в кости немногочисленны и неоднозначны.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 48 больных РМЖ в возрасте от 30 до 74 лет (32 пациентки с метастазами в кости и 16 пациенток без клинических признаков поражения скелета) и 20 больных РПЖ от 52 до 73 лет, из них 14 больных с метастазами и 6 больных без метастазов в кости. Контрольную группу составили 13 практически здоровых женщин и мужчин от 48 до 72 лет.

Активность TRAP определяли методом иммуноферментного анализа на основе моноклональных антител, высокоспецифичных для ее костной изоформы 5b ("Bone TRAP Assay", Medac Diagnostika, Германия).

Достоверность отличий средних значений оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили при помощи непараметрического критерия Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

При анализе результатов определения активности TRAP 5b в сыворотке крови онкологич-

еских больных с поражением скелета было установлено ее высокодостоверное ($p < 0,001$) увеличение в обеих группах обследованных пациентов по сравнению, с вошедшими в контрольную группу практически здоровыми людьми (табл. 1). При этом степень повышения была практически одинаковой и составила 3,0 и 2,9 раза соответственно в группах больных РМЖ и РПЖ. Следует, однако, отметить, что в целом по группе больных РМЖ

индивидуальные значения TRAP 5b были выше и, в отличие от больных РПЖ, практически во всех случаях превышали норму, за которую был принят средний уровень фермента в контрольной группе.

Как следует из данных табл. 1, активность TRAP 5b у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости была также достоверно выше, чем в соответствующих группах пациентов без поражения скелета ($p < 0,001$). Гиперферментемия была характерна также для больных РМЖ, не имевших клинических признаков поражения скелета. Однако, несмотря на достоверные различия с нормальным значением ($p < 0,05$), ее степень была относительно невысокой (1,3 раза). Повышения активности TRAP 5b по сравнению с контролем у больных РПЖ без метастазов в кости установлено не было, причем различия отсутствовали как в среднем, так и по интервалам индивидуальных значений.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о том, что у женщин в постменопаузе может наблюдаться увеличение активности TRAP 5b, обусловленное более высокой интенсивностью процессов костной резорбции [9, 11], нами был выполнен анализ зависимости активности этого фермента от возраста и состояния менструальной функции у больных РМЖ с метастазами в кости. Как следует из данных, представленных в табл. 2, различий активности TRAP 5b между группой больных репродуктивного возраста и больными, находящимися в менопаузе, установлено не было: ее средние значения и интервалы в этих группах больных практически не отличались. При корреляционном анализе также не выявлено зависимости активности TRAP 5b от возраста ($R = -0,006$).

В соответствии с полученными данными, свидетельствующими об отсутствии зависимости ак-

Т а б л и ц а 1

Активность TRAP 5b в сыворотке крови больных раком молочной и предстательной желез ($M \pm m$)

Исследуемая группа	Число больных	Возраст, годы	Активность TRAP 5b, Ед/л
Больные РМЖ:			
с метастазами в кости	32	$52 \pm 2,1$ (30 – 74)	$8,7 \pm 1,0^{**}$ (3,1 – 25,2)
без метастазов в кости	16	$56 \pm 4,27$ (36 – 73)	$3,87 \pm 0,45^{*}$ (1,7 – 8,8)
Больные РПЖ:			
с метастазами в кости	14	$62,8 \pm 2,0$ (52 – 72)	$7,84 \pm 1,37^{**}$ (1,17 – 13,4)
без метастазов в кости	6	$65 \pm 3,0$ (60 – 73)	$2,56 \pm 0,3$ (0,88 – 2,9)
Контрольная группа	13	$60 \pm 2,2$ 48 – 72	$2,7 \pm 0,23$ (0,56 – 3,31)

П р и м е ч а н и е . * – различия достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05 - 0,001$); ** – различия достоверны по отношению к показателю группы больных без метастазов в кости ($p < 0,001$).

тивности TRAP 5b от возраста и менструального статуса обследованных пациенток, стал возможным последующий анализ клинической значимости TRAP 5b как маркера метастазов в кости.

Т а б л и ц а 2
Активность TRAP 5b у больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от менопаузального статуса ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	Возраст, годы	Активность TRAP 5b, Ед/л
Больные в пременопаузе	14	$42,8 \pm 1,2$ (30–50)	$8,1 \pm 0,72$ (3,1–3,9)
Больные в постменопаузе	18	$62,3 \pm 2,2$ (51–74)	$8,8 \pm 1,5$ (3,7–25,2)
Достоверность			$p > 0,05$

Оценка диагностической чувствительности и специфичности TRAP 5b проводилась с учетом порогового значения (4,3 Ед/л), которое было рассчитано на основе среднего значения и 2 стандартных отклонений, полученных в контрольной группе, и соответствовало 95% доверительному интервалу.

При этом оказалось, что у 26 из 32 больных РМЖ с метастатическим поражением скелета (82%) активность TRAP 5b была повышена по сравнению с пороговым значением. При оценке диагностической специфичности на основании результатов определения активности TRAP 5b в сыворотке крови 16 больных РМЖ без метастазов в кости было зарегистрировано только два ложноположительных результата, что соответствовало специфичности 87%. У 10 из 14 больных РМЖ с метастазами в кости активность TRAP 5b была повышена по сравнению с пороговым значением (диагностическая чувствительность 71%). В сыворотке крови 6 больных РМЖ без метастазов в кости был зарегистрирован лишь один ложноположительный результат (диагностическая специфичность 83%).

Следует отметить, что данные, касающиеся оценки диагностической чувствительности и специфичности TRAP 5b, носят предварительный характер в связи с недостаточным числом обследованных больных и требуют выполнения исследований на более репрезентативных группах.

Оценка степени поражения скелета является важной клинической проблемой, в связи с чем был выполнен анализ зависимости TRAP 5b от распространенности метастазов в соответствии с данными рентгенографии и скинтиграфии. Больные РМЖ были разделены на две группы, при этом в первую группу вошли 8 пациенток с единичными метастазами в кости, а во вторую — 24 пациентки с множественным поражением скелета. Различия между этими группами были высокодостоверными ($p < 0,001$), причем средний уровень активности TRAP 5b в сыворотке крови больных с множественными метастазами в кости ($10,2 \pm 1,3$ Ед/л) более чем в 2 раза превышал этот показатель у больных с единичными метастазами ($4,3 \pm 0,3$ Ед/л). В то же время аналогично пациенткам с множественным поражением скелета в группе больных с единичными метастазами активность TRAP 5b в среднем была достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Следует отметить, что, в соответствии со сведениями литературы, TRAP 5b может снижаться при терапии бисфосфонатами, что, „находит объяснение в способности этих препаратов ингибировать активность остеокластов [7, 8]. Вошедшие в наше исследование больные РМЖ с метастазами в кости также были разделены на две группы. В первую группу вошли пациентки, которые в течение длительного срока (как минимум 6 мес) до обследования не принимали бисфосфонаты. Вторую группу составили пациентки, получавшие бисфосфонаты на момент обследования. Как следует из данных табл. 3, средний уровень, а также интервалы активности TRAP 5b у женщин, принимавших бисфос-

Т а б л и ц а 3
Активность TRAP 5b у больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от приема бисфосфонатов ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	Активность TRAP 5b Ед/л
Больные, не принимавшие бисфосфонаты	22	$9,57 \pm 1,3$ (3,7–25,2)
Больные, принимавшие бисфосфонаты	10	$6,1 \pm 0,8$ (3,1–10,2)
Достоверность		... $p < 0,02$

фонаты, были значительно ниже, чем у пациенток, не получавших лечения, и эти различия были достоверными ($p < 0,02$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой диагностической чувствительности и специфичности TRAP 5b в качестве маркера метастатического поражения скелета у больных РМЖ (82 и 87% соответственно) и РПЖ (71 и 83,4% соответственно). Определение этого маркера у онкологических больных, особенно при злокачественных опухолях молочной железы, может способствовать повышению точности ранней диагностики метастазов в кости, оценки степени метастатического поражения скелета, а также мониторинга эффективности лечения бисфосфонатами.

Литература

1. Беспалов Г.С. Закономерности метастазирования опухолей в костях. Л.: Медицина, 1971. 175 с.
2. Любимова КВ., Кушлинский Н.Е. Маркеры костного ремоделирования: общие представления и клиническое значение при поражении скелета у онкологических больных // Вопр. онкол. 2001. Т. 47, № 1. С. 43-58.
3. Bull K, Murray P.G., Thomas D. et al. Acid phosphatases // Molecular Pathology. 2002. Vol. 55. P. 65-72.
4. Desoize B., Amico S., Larbre H. et al. Phosphatase isoenzymes as bone metastasis markers in prostatic carcinoma // Clin. Biochem. 1991. Vol. 24, № 5. P. 443-446.
5. Galasko C.S.B. Incidence and distribution of skeletal metastases // Clin. Orthopaedics. 1986. Vol. 210. P. 14-21.
6. Halleen J.M., Alatalo S.L., Jackal A.J. et al. Tartrate-resistant Acid Phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption // J. Bone Min. Res. 2000. Vol. 15, № 7. P. 16-19.
7. Hiraga T., Tanaka S., Yamamoto M. et al. Inhibitory effects of bisphosphonate (YM175) on bone resorption induced by ametastatic bone tumor // Bone. 1996. Vol. 18, № 1. P. 1-7.
8. Lau W., Cesar R., Libanati and David J. Baylink Serum osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase: A potential bone resorption marker // Calcium regulating hormones and markers of bone metabolism: measurement and interpretation / Ed. H. Schmidt-Gayk, E. Blind, H.-J. Roth. Heidelberg, Germany, 1997. P. 183-197.
9. Kremer M., Judd J., Rifkin B. et al. Estrogen modulation of osteoclast lysosomal enzyme secretion // J. Cell Biochem. 1995. Vol. 57, № 2. P. 271-279.
10. Nguyen M., Bonnetterre J., Hecquet B. et al. Plasma acid and alkaline phosphatase in patients with breast cancer // Anticancer Res. 1991. Vol. 11, № 2. P. 831-833.
11. Oursler M.J., Pederson L., Fitzpatrick L. et al. Human giant cell tumors of the bone (osteoclastomas) are estrogen target cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91, № 12. P. 5227-5231.

Поступила 2.02.04