

УДК 615.849.2:616-006.6-033.2

МАРІЯ МИКОЛАЇВНА ФІРСОВА¹, ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ КЛЮСОВ²,
НІНА ІВАНІВНА ПОЛЯКОВА², ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА КАЩЕНКО²

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

² Київський міський клінічний онкоцентр

ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРА РЕЗОРБЦІЇ TRAP-5b У ЛІКУВАННІ МНОЖИННОЇ КІСТКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ МЕТОДОМ СИСТЕМНОЇ РАДІОНУКЛІДНОЇ ТЕРАПІЇ

Мета роботи. Провести аналіз змін показника резорбції TRAP-5b при плануванні та на етапах застосування курсів системної радіонуклідної терапії у хворих з множинною кістковою патологією.

Матеріали і методи. Проаналізовано десять історій хвороби пацієнтів із множинними метастазами в кістках: 8 – раку простати та двох хворих на рак молочної залози.

Результати. Виявилося, що тільки у одного пацієнта із множинними кістковими метастазами раку простати відмічено підвищений рівень маркера кісткової резорбції — 7,86 Од/л перед проведенням курсу радіонуклідної терапії. У решти хворих, як чоловіків, так і жінок, рівень маркера кісткової резорбції перед проведенням системної радіонуклідної терапії був у межах референтних значень. До того ж, результати остеосцинтиграфії ПЕТ/КТ свідчили про множинні кісткові вогнища з різним ступенем ураження, і у відсотках, і в значенні показника SUV, що може бути результатом відповіді кісткової системи на специфічне лікування (бісфосфонатна і гормональна терапія, хіміотерапія, променева терапія).

Висновки. Маркер bone TRAP-5b не може бути єдиним орієнтиром при плануванні курсів системної радіонуклідної терапії. Враховуючи багаторівневі зміни в кістковій системі, необхідно здійснювати комплексне визначення маркерів кісткового ремоделювання для оцінки та прогнозування пухлинної дисемінації.

Ключові слова: кісткові метастази, маркер резорбції TRAP-5b, радіонуклідна терапія.

Кісткові метастази є серйозним ускладненням деяких злоякісних пухлин, що зумовлено взаємодією між раковими клітинами на кістковим мікрооточенням за рахунок можливості імплементації пухлинних клітин та їх наступного росту [1]. Відомо, що до 70 % хворих на рак простати та рак молочної залози мають кісткові метастази [2]. Також добре відомо, що кісткова система у цих хворих стає у переважній більшості випадків першим етапом розповсюдженості пухлинного процесу. Зокрема, у хворих на рак молочної залози з ураженням лише кісткової системи медіана виживаності досягає 65 міс. при гормонально-позитивно рецепторному статусі та до 40 міс. при HER-2 позитивному та «тричі-негативному» раку. Це означає, що контроль над метастатичним кістковим процесом є життєво важливим з огляду на пролонгацію терміну життя [3]. Бісфосфонатна, променева, хіміо- та гормональна, а також системна радіонуклідна терапія — основний арсенал у лікуванні цих хворих на різних етапах хвороби [4]. Метастатичне ураження кісткової системи за рахунок одиничних вогнищ, на жаль, існує не дуже тривалий час. Особливо актуальним питанням

лікувальних заходів стає при наявності множинної кісткової патології. Саме на цьому етапі системна радіонуклідна терапія набуває особливого значення. Переважна більшість пацієнтів, які отримують цей вид лікування, — хворі із множинною кістковою патологією саме раку простати та раку молочної залози.

З метою контролю стану кісткової системи на додаток до традиційних інструментальних (рентген, КТ, МРТ, ПЕТ/КТ, остеосцинтиграфія) все більшого значення набувають маркери молекулярних механізмів кісткового ремоделювання (рис. 1). Ці маркери відображають інтенсивність процесів остеолізу та остеосинтезу при різних патологічних станах кістки, включаючи метастатичні ураження [5–7].

Таким чином, маркери, які б надавали можливість встановлення початкових змін кісткової системи, є надзвичайно важливим методом контролю хворих з гормонально-залежними пухлинами. До таких маркерів належить тартратрезистентна кислота фосфатаза — маркер резорбції TRAP-5b, металовмісний ензим, одна з форм якого, TRAP-5b, секретується остеокластами та залучена в процес кісткового ремоделювання [8]. TRAP-5b на відміну від інших маркерів метаболізується в печінці і не залежить від функції нирок. TRAP-5b виділяється остеокластами в плазму

© М. М. Фірсова, О. М. Ключов, Н. І. Полякова,
О. В. Кащенко, 2018

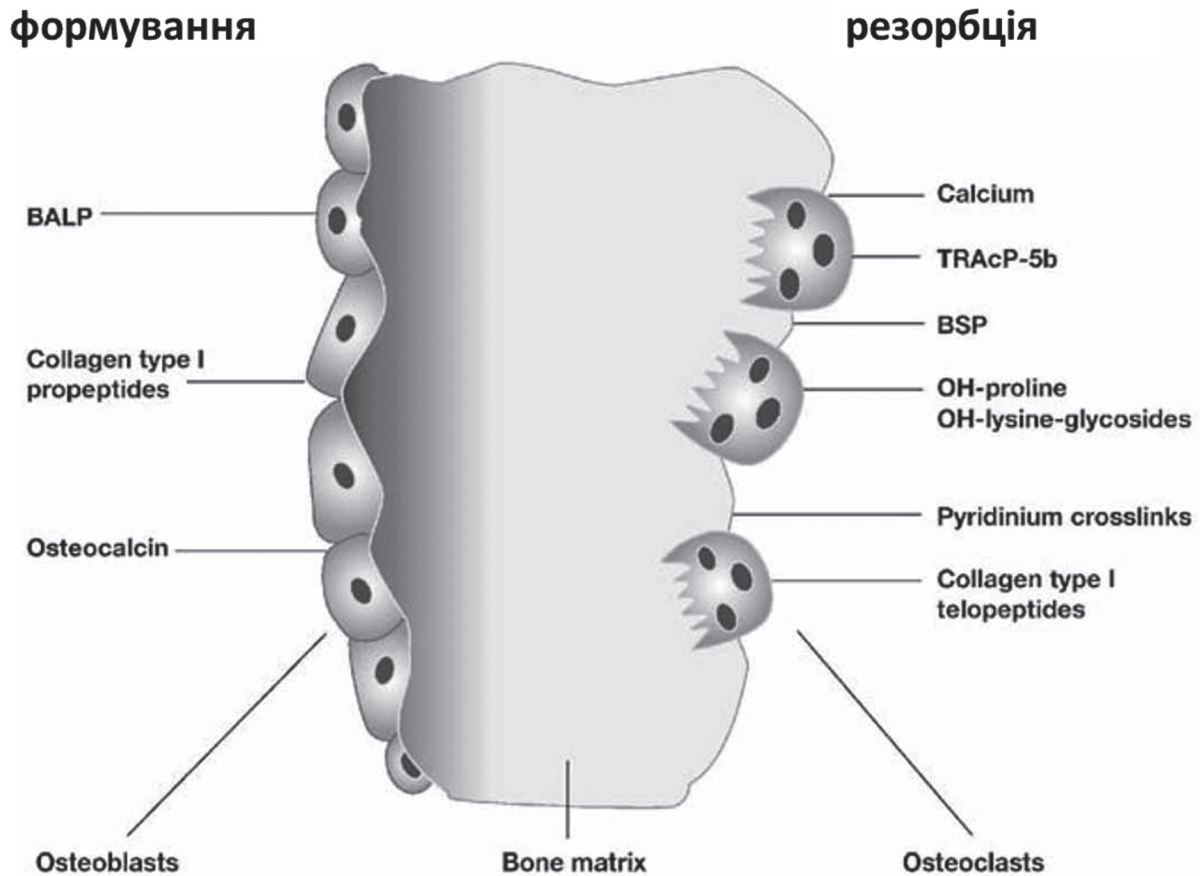


Рис. 1. Кісткове ремоделювання та регуляція кістково-специфічних маркерів
(J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003;88(11):5059–75)

крові в активній формі, яка інактивується і розпадається на фрагменти в кровоносному руслі до захоплення клітинами печінки. Отже при порушенні її функції збільшується концентрація метаболітів, а кількість активних молекул залишається незмінною [9].

Сучасні дослідження свідчать про хороші прогностичні можливості маркерів кісткової резорбції від втрати кісткової маси до ризику виникнення патологічних переломів у пацієнтів з остеолітичними ускладненнями, які мають місце як у жінок, так і у чоловіків. Зокрема, андрогенна депривація призводить до зменшення мінеральної щільності кістки і збільшує ризик перелому кісток [10].

Мета роботи — провести аналіз змін показника резорбції TRAP-5b при плануванні та на етапах застосування курсів системної радіонуклідної терапії у хворих із множинною кістковою патологією.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз десяти історій хвороб пацієнтів з множинними метастазами в кістки раку простати — 8 (середній вік пацієнтів — 65 р.) та молочної залози — 2 (вік пацієнтів — 53 та 61 р.). Усім пацієнтам маркер кісткової резорбції був визначений на етапі планування курсів системної радіонуклідної терапії імуноферментним аналізом. Референтні значення, Од/л: жінки — пременопауза: 1,03–4,15; постменопауза: 1,49–4,89. Чоловіки: 1,5–4,7.

Радіонуклідну терапію проводили препаратами ^{153}Sm та ^{89}Sr згідно з інструкцією.

Через 3 місяці після першого курсу радіонуклідної терапії всім пацієнтам було визначено рівень маркера TRAP-5b. Інструментальний контроль включав ПЕТ/КТ, остеосцинтиграфію, КТ, МРТ.

На час аналізу історій хвороб другий курс з числа попередньо пролікованих було проведено 4 хворим на рак простати і 1 хворій на рак молочної залози, також визначено вміст показника TRAP-5b через 3 місяці після радіонуклідного лікування. Рівні, зафіксовані у цих хворих, були в межах від 1,36 до 14,9 Од/л. До уваги приймалися зміни показника TRAP-5b до та в курсах радіонуклідного лікування, а також їх узгодження з інструментально-клінічним статусом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз показав, що лише у одного пацієнта із множинними кістковими метастазами раку простати відмічався підвищений рівень маркера кісткової резорбції — 7,86 Од/л до проведення курсу радіонуклідної терапії. У цього ж пацієнта також спостерігали високий рівень загального ПСА — 625,9 нг/мл. У решти пацієнтів, як чоловіків, так і жінок, рівень маркера кісткової резорбції перед проведенням системної радіонуклідної терапії перебував у межах референтних значень. Водночас дані остеосцинтиграфії та ПЕТ/КТ (як необхідний етап планування системної

радіонуклідної терапії) виявили множинні кісткові осередки з різним якісним ступенем ураження, як у процентному вимірі, так і у значенні показника SUV. Отримані результати узгоджуються з даними літератури [11] та свідчать, що рівень маркера кісткової резорбції не може бути єдиним орієнтиром на етапі планування системної радіонуклідної терапії. Враховуючи дані літературних джерел [10, 12, 13], це можна вважати за відповідь кісткової системи на специфічне лікування (бісфосфонатна та гормональна терапія, хіміотерапія, променева терапія). Порівнюючи дані літературних джерел та результати власних досліджень, а також враховуючи невелику вибірку пацієнтів, все ж не вдалося встановити залежність рівня bone TRAP-5b від кількості та якості пухлинних кісткових уражень. Проте, враховуючи специфіку системної радіонуклідної терапії, це може стати в подальшому важливим етапом контролю якості лікування. Моніторинг показника bone TRAP-5b після першого курсу, та особливо після другого, в переважній більшості випадків (у 7 з 10 хворих) узгоджувався з клінічними та лабораторними даними.

У трьох із п'яти пацієнтів, яким планували проведення другого етапу радіонуклідного лікування, ріст показника чітко засвідчив швидкий розвиток дисемінації. Цікаво відзначити тенденцію до зростання або

зменшення рівня маркера кісткової резорбції та синхронно зміною інших маркерів — ПСА у чоловіків та СА 15-3 — у жінок.

Важливо зазначити, що стан стабілізації процесу відображався і в незначному коливанні рівня показника 1,86–2,04 Од/л протягом року у однієї з хворих на рак молочної залози.

На жаль, в одному випадку відмічено й іншу тенденцію — відсутність зростання рівня маркера TRAP-5b при наростанні вираженої больової симптоматики та змін при ПЕТ/КТ.

ВИСНОВКИ

Маркер bone TRAP-5b не може бути єдиним орієнтиром для планування курсів системної радіонуклідної терапії, враховуючи реакцію кісткової тканини на різні лікувальні заходи (особливо гормональну терапію). Маркер кісткової резорбції bone TRAP-5b є важливим показником у моніторингу кісткової системи в ході проведення курсів радіонуклідної терапії. Враховуючи багаторівневі зміни в кістковій системі при лікуванні множинних метастатичних уражень, необхідно здійснювати комплексне застосування маркерів кісткового ремоделювання для оцінки та прогнозування розвитку пухлинної дисемінації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *D'Oronzo Stella*. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies / Stella D'Oronzo, Janet Brown, Robert Coleman // *Journal of Bone Oncology*. — 2017. — N 9. — P. 1–9.
2. *Диагностика* нарушений костного метаболизма при онкологических заболеваниях / О. И. Аполихин, Б. Я. Алексеев, А. В. Сивков, Н. Г. Кешишев и др. // *Исследования и практика в медицине*. — 2015. — № 2. — С. 88–97.
3. *Wolf D. K.* Makris Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? / D. K. Wolf, A. R. Padhani & A. // *Annals of Oncology*. — N 26. — P. 1048–1057.
4. *Современный* алгоритм лечения больных раком предстательной железы с метастазами в кости / Пономарева О. В., Терновой Н. К., Туз Е. В., Кологиллов Н. Н. и др. // *Онкология*. — 2017. — № 19. — С. 206–211.
5. *Любимова Н. В.* Биохимические маркеры метастазирования в кости / Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2015. — № 2. — С. 61–75.
6. *Bone markers and their prognostic value in metastatic bone* / Robert Coleman, Janet Brown, Evangelos Terpos, Allan Lipton et al. // *Cancer. Treat. Rev.* — 2008, November. — Vol. 34, N 7. — P. 629–639. doi:10.1016/j.ctrv.2008.05.001.
7. *Frederick R. Singer*. PhD Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice / Frederick R. Singer, M. D. David? R. Eyre // *Cleveland Clinic. J. of Medicine*. — Vol. 75, N. 10. — P. 739–750/
8. *Anthony J. Janckila*. Tartrate-resistant Acid Phosphatase Isoform 5b as Serum Marker for Osteoclastic Activity / Anthony J. Janckila, Karen Takahashi, Susan Z. Sunand, Lung T. Yam // *Clinical Chemistry*. — 2001. — Vol. 47, N 1. — P. 74–80.
9. *Arlindo Ferreira*. Bone remodeling markers and bone metastases: From cancer research to clinical implications BoneKEy Reports 4, Article number: 668 / Arlindo Ferreira, Irina Alho, Sandra Casimiro and Lu's Costa. — 2015. | doi:10.1038/bonekey.2015.35 Review. P. 1–9.
10. *Сивков А. В.* Остеопороз при гормональной терапии рака предстательной железы и маркеры ремоделирования костной ткани / А. В. Сивков, Н. Г. Кешишев, Э. З. Рабинович, А. А. Трудов // *Онкоурология*. — 2015. № 4. — С. 46–54.
11. *Ebert W.* Comparison of Bone Scintigraphy with Bone Markers in the Diagnosis of Bone Metastasis in Lung Carcinoma Patients. *Anticancer Research* 24 / W. Ebert, Th. Muley, K. P. Herband H. Schmidt-Gayk. — 2004. — P. 3193–3202.
12. *Evaluation of Tartrate-resistant Acid Phosphatase (TRACP) 5b as Bone Resorption Marker in Irradiate Bone Metastases*. *Anticancer Research* 25 / Stephan Mose, Christian Menzel, Andreas A. Kurth, Kirstin Obert et al. — 2005. — P. 4639–4646.

13. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer / Bahriye Aktas, Sabine Kasimir-Bauer, Nils Lehmann // *Oncology Reports*. — 2013. — Vol. 30. — P. 441–447.

Стаття надійшла до редакції 30.05.2018.

М. Н. ФИРСОВА¹, А. Н. КЛЮСОВ², Н. И. ПОЛЯКОВА², О. В. КАЩЕНКО²

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев*

² *Киевский городской клинический онкоцентр*

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА РЕЗОРБЦИИ TRAP-5b В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ МЕТОДОМ СИСТЕМНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ

Цель работы. Провести анализ изменений показателя резорбции TRAP-5b при планировании и на этапах курсов системной радионуклидной терапии у больных с множественной костной патологией.

Материалы и методы. Проанализированы десять историй болезни пациентов с множественными метастазами в кости: 8 – рака простаты и двоих больных раком молочной железы.

Результаты. Оказалось, что только у одного пациента с множественными костными метастазами рака простаты отмечен повышенный уровень маркера костной резорбции — 7,86 Ед/л перед проведением курса радионуклидной терапии. У всех остальных, как мужчин, так и женщин, уровень маркера костной резорбции перед проведением системной радионуклидной терапии находился в границах референтных значений. При этом данные остеосцинтиграфии и ПЭТ/КТ свидетельствовали о множественных костных очагах с разной качественной степенью поражения, и в процентном измерении, и в значении показателя SUV, что может быть результатом ответа костной системы на специфическое лечение (бисфосфонатная и гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия).

Выводы. Маркер bone TRAP-5b не может быть единственным ориентиром при планировании курсов системной радионуклидной терапии. Учитывая многоуровневые изменения в костной системе, необходимо проводить комплексное исследование маркеров костного ремоделирования для оценки и прогнозирования опухолевой диссеминации.

Ключевые слова: множественные костные метастазы, маркер резорбции TRAP-5b, радионуклидная терапия.

М. М. FIRSOVA¹, О. М. KLIUSOV², N. I. POLIAKOVA², O. V. KASHCHENKO²

¹ *P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Radiology Department*

² *Kyiv City Clinical Oncology Center, Nuclear Medicine unit of Radiology Department*

IMPORTANCE OF RESORPTION MARKER TRAP-5b FOR MULTIPLE BONE PATHOLOGY METASTASES TREATMENT BY SYSTEMIC RADIONUCLIDE THERAPY

Objective. To analyze changes in index of resorption marker TRAP-5b while planning courses of radionuclide therapy, as well as during respective courses in patients with multiply bone metastases.

Materials and methods. Ten medical cases of patients with multiply bone metastases were analyzed: 8 patients with prostate cancer and 2 female patients with breast cancer.

Results. Only one patient with multiply bone metastases of prostate cancer had elevated level of bone resorption marker— 7,86 U/L before the course of radionuclide therapy. The rest of patients, both male and female, had level of bone resorption marker registered within the reference values before radionuclide therapy courses. At the same time results of osteoscintigraphy and PET-CT were indicative of multiple bone metastases with different qualitative level of lesion in percentage, as well as in SUV index that could be caused by response of skeletal system to specific treatment (bisphosphonates and hormone-, hemo- and radiotherapy)

Conclusions. TRAP-5b bone marker could not be used as a self-sufficient indicator to plan systemic radionuclide therapy courses. Taking into account multiple levels of changes in skeletal system, complex examination of bone remodeling markers is required to evaluate and prognosis of malignant dissemination.

Keywords: multiply bone metastases, resorption marker TRAP-5b, radionuclide therapy.

Контактна інформація:

Фірсова Марія Миколаївна
доцент кафедри радіології НМАПО ім. П. Л. Шупика
вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна
тел. + 38 (050) 440-61-25
E-mail: marichkamari@yahoo.com