

ТАРТРАТРЕЗИСТЕНТНА КИСЛА ФОСФАТАЗА ЯК МАРКЕР КІСТКОВОЇ РЕЗОРБЦІЇ У ХВОРИХ З МЕТАСТАЗАМИ РАКУ В КІСТКИ



С.І. Бойчук, А.Г. Дедков,
П.А. Ковальчук, В.Ю. Костюк

Адреса:
Бойчук Сергій Іванович
Національний інститут раку
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 257-87-41
E-mail: Sergeyboichuk@yahoo.com

Ключові слова: тартратрезистентна кислота фосфатаза, кісткова тканина, метастаз.

Проведено огляд літератури з метою визначення перспективності оцінювання сироваткової активності тартратрезистентної кислоти фосфатази в діагностиці метастатичного ураження кісткової тканини. Доведено, що визначення даного маркера у хворих онкологічного профілю може сприяти підвищенню точності ранньої діагностики метастазів у кістки, оцінки ступеня метастатичного ураження кісток скелета, а також моніторингу ефективності лікування бісфосфонатами. Отримані дані свідчать про перспективність оцінки активності тартратрезистентної кислоти фосфатази у випадках доклінічного виявлення метастазування.

На сьогодні визначення рівня пухлинних маркерів широко застосовується в діагностиці для оцінки ефективності протипухлинної терапії та в динаміці спостереження за хворими онкологічного профілю, а також для прогнозу перебігу неопластичного процесу [6, 8]. У сучасній літературі описано велику кількість онкомаркерів (ОМ), підвищення рівня яких у сироватці крові (СК) асоціюється з розвитком чи розповсюдженням пухлинного процесу різного генезу (табл. 1). Основними методами визначення рівня ОМ в СК залишаються радіоімунологічний та імуноферментний (ІФА) [7, 9]. Серологічні маркери, як правило, не є органоспецифічними, проте більшість їх підвищується при певних гістологічних типах пухлин. Діагностичну значимість їх виявляють за чутливістю та специфічністю [6]. Відомі тепер ОМ можуть реєструватися в збільшених кількостях і при доброякісних процесах, і при запальних захворюваннях, але, як правило, у значно менших концентраціях, ніж при онкологічних захворюваннях [2–4].

Таблиця 1. Пухлинні маркери для карцином основних локалізацій

№	Локалізація	ОМ
1	Меланома	S-100
2	Рак шлунка	CA 72-4, РЭА, CA 19-9
3	Рак підшлункової залози	CA 19-9, CA 242
4	Рак сечового міхура	UBC, Cyfra 21-1, BTA, NMP-22
5	Рак передміхурової залози	PCA, proPSA
6	Рак нирки	Tu M2-PK, SCC, CA 125
7	Рак грудної залози	CA 15-3, РЭА, CA 72-4
8	Метастази пухлин різноманітних локалізацій у кістки	Bone TRAP-5b, BAP, N-телопептид, лужна фосфатаза

У зв'язку з цим у більшості хворих онкологічного профілю можна припустити наявність доклінічних метастазів

або локалізацію первинної пухлини, інтерпретуючи рівень певних серологічних маркерів.

Особливою проблемою сучасної онкології є раннє виявлення кісткових метастазів, що найбільш актуально для хворих на рак передміхурової залози (ПЗ), грудної залози (ГЗ), а також нирки [1, 4]. Згідно з даними деяких авторів, метастази в кістки при раку ГЗ виявляють у 70–80% пацієнтів, а у частини хворих кісткові метастази (КМ) є інколи єдиним проявом захворювання [3, 18].

Враховуючи кількість людей, які хворіють на рак ГЗ у репродуктивному (38,2%) та працездатному (39,4%) віці, важливим є не лише покращення ефективності лікування, але й якості їх життя за рахунок доклінічного виявлення ознак поширення патологічного процесу [10, 16].

Необхідно зазначити, що остеосцинтиграфія, яка є «золотим стандартом» діагностики КМ не завжди дозволяє виявляти нові метастатичні вогнища. У зв'язку з цим активно розробляють неінвазивні методи діагностики метастазів у кістки на основі маркерів кісткового ремоделювання. Біохімічні маркери визначають середню швидкість ремоделювання скелета [19]. Розрізняють біохімічні маркери формування та резорбції кісткової тканини, що характеризують функції остеокластів й остеобластів (табл. 2).

Таблиця 2. Маркери метаболізму кісткової тканини

Утворення	Резорбція
Остеокальцин	Тартратрезистентна
Загальна та специфічна лужна фосфатаза	кисла фосфатаза
Проколагенові С- та N-пептиди	Піридинолін
	Продукти деградації колагену I типу
	С- та N-телопептиди

На сучасному етапі найвідомішим біохімічним показником у діагностиці метастазів у кістки скелета є визначення концентрації лужної фосфатази в СК, однак специфічність та чутливість даного маркера достатньо низька [11, 12]. Не так давно в літературі з'явилися дані щодо діагностичної цінності нових маркерів метаболізму кісткової тканини, таких як остаста, N-телопептид, остеокальцин, тартратрезистентна кислота фосфатаза (tartrate-resistant acid phosphatase — TRAP), тест-системи, що виявляють фрагменти колагену (окси-пролін, піридинолін, дезоксипіридинолін, амінотермінальні пептиди, колаген) та інші [11, 21, 25].

КМ значно ускладнюють перебіг захворювання, погіршують якість життя хворих за рахунок больового синдрому, загрози патологічного перелому кістки, дисфункції кінцівки, ризику розвитку гіперкальціємії [25, 27, 28].

Розрізняють остеолітичні, остеобластичні та змішані КМ. Деструктивні (літичні) зміни характерні для метастазів раку ГЗ, щитоподібної залози, нирки, легені та інших локалізацій [5].

Деструкція кісткової тканини при цьому виникає за рахунок активації остеокластів, що індукується пухлиною. Основною причиною резорбції кісткової тканини при метастатичному ураженні є паратиреоїдний гормоноподібний пептид (parathyroid hormone-related peptide — PTHrP), що секретується клітинами багатьох пухлин та при підвищеному рівні в системному кровотоці викликає гуморальну гіперкальціємію [29]. Стимуляція остеокластогенезу та резорбції кісткової тканини PTHrP відбувається опосередковано через остеобласти, у яких після дії цього фактора на певні рецептори баланс експресії остеопротегерину (osteoprotegerin — OPG) та ліганд фактора транскрипції каппа В (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand — RANKL) зміщується в бік останнього, що і має безпосередній вплив на остеокласти [33].

Таким чином, взаємодія пухлини та кісткової тканини в межах метастатичного вогнища призводить до того, що резорбція кісткового матриксу вивільняє цитокіни, що стимулюють пухлинний ріст і продукцію PTHrP, який, у свою чергу, діє на остеобласти, знижуючи експресію OPG та підвищуючи експресію RANKL [20]. Останній стимулює проліферацію та диференціювання остеокластів, посилюючи таким чином резорбцію кісткового матриксу та вивільнення цитокінів. У результаті цього процесу формуються літичні метастатичні вогнища в кістках [26].

Метастази, що характеризуються надлишковим утворенням структурно неповноцінної кісткової тканини (остеобластичні), характерні для раку ПЗ (90%), а також виникають приблизно у 15% випадків при раку ГЗ. Підвищена активність формування кісткового матриксу визна-

чається активацією остеобластів. Ключова роль у розвитку остеобластичних метастазів належить ендотеліну-1 (ET-1) [5].

ET-1 — вазоактивний пептид, який є сильним стимулятором остеобластів та формування кісткової тканини. Цей фактор секретується клітинами раку ПЗ та ГЗ і здатний стимулювати розвиток остеобластичних метастазів [17, 34]. Концентрація ET-1 підвищується в СК хворих на рак ПЗ. Цікаво, що інгібіція рецептора ET-1 блокує не тільки активацію остеобластів, але й резорбцію кісткової тканини [39].

У зв'язку з цим актуальними є дослідження, присвячені профілактиці розвитку метастазів у кістки у хворих з онкологічною патологією [31].

Відомо, що підвищення рівня лужної фосфатази, сироваткового кальцію, відношення кальцій/креатинін свідчать про розвиток метастатичного ураження кісткової тканини [8, 14]. Але ці показники можуть суттєво змінюватися з процесами, не пов'язаними з кістковою деструкцією. Маркером кісткової резорбції, що має високу чутливість при КМ раку, вважається тартратрезистентна кислота фосфатаза 5b (Bone TRAP-5b), яка синтезується виключно остеокластами [9, 13, 15].

Кислі фосфатази — широко розповсюджені ферменти. На сьогодні відомі ізоформи 1–5, із яких ізоформа 5 не інгібується тартратом. Ізофермент 5 зустрічається в варіантах 5a та 5b (кістковий TRAP-5b). TRAP — це фермент, що секретується остеокластами в процесі резорбції кісткової тканини, бере участь у руйнуванні позаклітинного матриксу та виділяється в СК пропорційно до її інтенсивності [6, 23]. Оскільки елімінація TRAP-5b проходить через печінку, цей фермент є хорошим маркером резорбції кісткової тканини. Активність TRAP-5b в СК не залежить від функціонального стану печінки та нирок і відображає інтенсивність кісткової резорбції за останні 24 год. Верхня межа норми TRAP-5b для жінок до 45 років — 1,1–3,9 ОД/мл, для жінок 45–55 років — 1,1–4,2 ОД/мл, а для жінок в період менопаузи — 1,4–4,2 ОД/мл. Для чоловіків верхня межа норми становить 1,5–4,7 ОД/мл [2, 13]. Отримано дані відносно чутливості TRAP-5b до 100% та специфічності від 87,5% при раку ГЗ та ПЗ [8, 30].

Концентрація TRAP-5b може збільшуватися при різних захворюваннях, що супроводжуються посиленою резорбцією кісткової тканини, а саме: при остеопорозі, хворобі Педжета, гіперпаратиреозі, нирковій остеодистрофії. Визначення рівня TRAP-5b застосовують також для моніторингу антирезорбтивної, гормонотерапії, лікування бісфосфонатами (БФ) [27].

Метастазування злоякісних пухлин у кісткову тканину супроводжується посиленням інтенсивності процесів остеолізу та підвищенням в СК активності TRAP-5b. Доведено, що збільшення концентрації

TRAP-5b при ураженні скелета починається за 2–6 міс до скінтиграфічного підтвердження метастазів. Враховуючи вплив, що здійснюють пухлинні клітини на здорову кісткову тканину, перспективним вважається визначення даного маркера як при первинному обстеженні хворих, так і в ході моніторингу пацієнтів, у яких застосовано різні методи лікування [24, 30].

У багаточисленних дослідженнях показано, що TRAP-5b як ОМ найбільш перспективний при метастазуванні раку ГЗ та ПЗ, при мієломній хворобі, ураженні кісток при раку легені [22, 31]. Водночас даних щодо застосування маркерів ремоделювання кісткової тканини в пацієнтів з КМ при раку нирки, дисемінованими пухлинами кісток недостатньо [32].

Таким чином, у 80% пацієнтів з раком ГЗ відзначають підвищення активності TRAP-5b, в основному за рахунок літичної дії пухлинних клітин на кісткову тканину [35]. Підвищення активності TRAP-5b достовірно корелювало зі ступенем розповсюдженості КМ [35, 38]. Згідно з результатами іншого багатоцентрового дослідження продемонстровано вищу виживаність хворих з КМ при раку ГЗ з нижчими показниками TRAP-5b на початку дослідження порівняно з тими, у яких рівень TRAP-5b був вищим за 10,1 ОД/мл на початку дослідження, незважаючи на лікування БФ (рисунк) [35].

За даними літератури, рівень сироваткової активності TRAP-5b може бути прогностичним маркером для виявлення доклінічного метастазування, що в цілому впливає на виживаність [28, 30, 31, 37]. Враховуючи дані, що у жінок в менопаузальний період також може спостерігатися підвищення активності, проведено аналіз залежності активності даного ОМ від віку в жінок у репродуктивному віці та в період менопаузи. Згідно з результатами декількох досліджень відмінностей в активності TRAP-5b між даними групами жінок не встановлено. При кореляційному аналізі не виявлено залежності активності TRAP-5b від віку [14, 36].

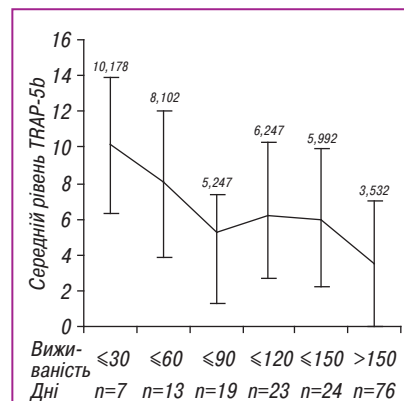


Рисунок. Середня виживаність хворих різних груп залежно від рівня сироваткового TRAP-5b (Y. Wu, A.J. Jankila, C.-H. Ku, 2010)

Відомо, що рівень даного ОМ також може знижуватися й при терапії БФ. Низька робіт свідчить, що інтервал активності ОМ у осіб, що отримали лікування БФ був достовірно меншим, ніж у непролікованих хворих [36, 37].

Таким чином, представлений літературний огляд свідчить про високу діагностичну чутливість та специфічність TRAP-5b як маркера метастатичного ураження кісток скелета. Визначення даного маркера, особливо при літичних метастазах, може сприяти підвищенню точності ранньої діагностики метастазів, моніторингу ефективності лікування, а також профілактиці метастатичного ураження скелета.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Сергеева Н.С., Пак Д.Д., Мишунина М.П. и др. (2008) Исследование TRAP-5b-маркера резорбции костной ткани у доноров и больных раком молочной железы без метастазов в костях. Рос. онкол. журн., 6: 12–14.
- Клинические рекомендации. (2009) Онкология, 2-е издание/Под ред. акад. В.И. Чичасова, проф. С.Л. Дарьяловой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 925 с.
- Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. (2000) Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. Практическая онкология, 2: 41–45.
- Коноров В.А. (2008) Маркеры костного метаболизма в мониторинге больных раком предстательной железы на фоне максимальной андрогенной блокады: автореф. дисс. на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 14.00.40 «Урология». Москва, 23 с.
- Волков Н.М. (2011) Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости. Практическая онкология, 12(3): 97–102.
- Порханова Н.В. (2011) Значение биомаркеров для формирования групп риска и ранней диагностики опухолей (на примере рака яичников и рака молочной железы). Практическая онкология, 12(4): 155–165.
- Семенова А.И. (2011) Мониторинг эффективности лечения и выявления рецидивов с помощью биомаркеров. Практическая онкология, 12(4): 171–177.
- Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. (2003) Новые серологические и иммунологические опухолевые маркеры в уточняющей диагностике и мониторинге онкологических больных. Материалы Конгрессов. VII Российская онкологическая конференция. Москва, 25–27 ноября 2003.
- Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. (2011) Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология, 12(4): 147–154.
- Смоланка И.И., Скляр С.Ю. (2012) Системная противопухлинная терапия у больных раком грудной железы. Сучасні аспекти лікування. Клиническая онкология, 7 (3): 32–36.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. (2011) Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей. Практическая онкология, 4(12): 166–170.
- Любимова Н.В., Пашков М.В., Тюляндин С.А. (2004) Тартратрезистентная кислая фосфатаза — биохимический критерий костного метастазирования. Сиб. онкол. журн., 4(12): 22–25.
- Сергеева Н.С., Богданова Н.В., Мишунина М.П. (2005) TRAP-5b — новый серологический маркер метастатического поражения костной ткани. Рос. онкол. журн., 6: 8–12.
- Кушлинский Н.Е., Тюляндин С.А., Гольдберг В.Е. и др. (2004) Тартратрезистентная кислая фосфатаза как маркер метастазов в кости у больных раком молочной и предстательной желез. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 7: 91–93.
- Державин В.А., Сергеева Н.С., Тепляков В.В. (2010) Тартратрезистентная кислая фосфатаза остеокластов (TRAP-5b) в сыворотке крови у пациентов с первичными опухолями костей. Рос. онкол. журн., 1: 23–8.
- Федоренко З.П., Гайсенко А.В., Гулак Л.О. та ін. (2011) Рак в Україні, 2009–2010. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 12, Київ, 116 с.
- Bagi C.M. (2003) Skeletal implications of prostate cancer. J. Musculoskelet. Neuronal Interact., 3: 112–117.
- Brown J.E., Cook R.J., Major P. et al. (2005) Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. J. Natl. Cancer. Inst., 97(1): 59–69.
- Galliera E., Luzzati A., Perruchini G. et al. (2012) Bone formation and resorption markers as diagnostic tools for bone metastases evaluation. Int. J. Biol. Markers (doi: 10/5301/IBJBM.2012.9579).
- Sanders J.L., Chattopadhyay N., Kifer O. et al. (2001) Ca (2+) — sensing receptor expression and PTHrP secretion in PC-3 human prostate cancer cells. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 281: 1267–1274.
- Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Klepacka T. et al. (2010) Clinical utility of biochemical bone turnover markers in children and adolescents with osteosarcoma. Advances in medical sciences, 55 (2): 266–70.
- Smith M.R., Saad F., Coleman R. et al. (2012) Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet, 379(9810): 39–46.
- Zenger S., He W., Ek-Rylander B. et al. (2011) Differential expression of tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5a and 5b by tumor and stromal cells in human metastatic bone disease. Clin. Exp. Metastasis, 28: 65–73.
- Capeller B., Caffier H., Sütterlin M. (2003) Evaluation of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5b as serum marker of bone metastases in human breast cancer. Anticancer Res., 23: 1101–5.
- Hsieh M.C., Ko J.Y., Eng H.L. (2004) Pathologic fracture of the distal femur in osteitis fibrosa cystica simulating metastatic disease. Arch. Orthop. Trauma Surg., 124(7): 498–501.
- Guise T.A. (2002) The vicious cycle of bone metastases. J. Musculoskelet. Neuronal Interact., 2: 570–572.
- Koizumi M., Takahashi S., Ogata E. (2003) Bone metabolic markers in bisphosphonate therapy for skeletal metastases in patients with breast cancer. Breast Cancer, 10: 21–7.
- Mundy G.R. (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat. Rev. Cancer, 2(8): 584–593.
- Henderson M., Danks J., Moseley J. et al. (2001) Parathyroid hormone-related protein production by breast cancers, improved survival, and reduced bone metastases. J. Natl. Cancer Inst., 93: 234–237.
- Ozu C., Nakashima J., Horiguchi Y. (2008) Prediction of bone metastases by combination of tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. Int. J. Urol., 15: 419–22.
- Smith M.R., Cook R.J., Coleman R. et al. (2007) Predictors of skeletal complications in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. Urology, 70: 315.
- Cenni E., Perut F., Granchi D. et al. (2006) Primitive and bone metastatic renal carcinoma cells promote osteoclastogenesis through endothelial cells. Anticancer research, 26: 3065–3070.
- Rodan G.A. (2003) The development and function of the skeleton and bone metastases. Cancer, 97: 726–732.
- Saylor P.J., Smith M. (2010) Bone health and prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis., 13: 20–27.
- Wu Y.-Y., Jankila A.J., Ku C.-H. et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b activity as a prognostic marker of survival in breast cancer with bone metastasis. Published online 2010 April 23. doi: 10.1186/1471-2407-10-158.
- Nenonen A., Cheng S., Ivaska K. (2005) Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. J. bone miner. res., 20: 1804–12.
- Mose S., Menzel C., Kurth A. et al. (2003) Tartrate-resistant acid phosphatase 5b as a serum marker of bone metabolism in cancer patients. Anticancer Res., 23: 2783–8.
- Lubimova N., Pashkov M., Tyulyandin S. (2004) Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone metastases in patients with breast cancer and prostate cancer. Bull. Exp. Biol. Med., 138: 77–9.
- Chirgwin J.M., Mobammad K.S., Guise T.A. (2004) Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases. J. Musculoskelet. Neuronal Interact., 4: 308–318.

Тартратрезистентная кислая фосфатаза как маркер костной резорбции у больных с метастазами рака в кости

С.И. Бойчук, А.Г. Дедков, П.А. Ковальчук, В.Ю. Костюк

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Проведен анализ литературы с целью определения перспективности оценки сывороточной активности тартратрезистентной кислой фосфатазы в диагностике метастатического поражения костной ткани. Доказано, что определение данного маркера у больных онкологического профиля способствует ранней диагностике костных метастазов, а также мониторингу эффективности лечения бисфосфонатами. Полученные данные свидетельствуют о перспективности оценки активности тартратрезистентной кислой фосфатазы в случаях доклинического определения метастазирования.

Ключевые слова: тартратрезистентная кислая фосфатаза, костная ткань, метастаз.

Tartrate-resistant acid phosphatase as bone's resorption marker in patients with bone metastases

S.I. Boychuk, A.G. Dedkov, P.A. Kovalchuk, V.U. Kostuk

National cancer institute, Kyiv

Summary. The aim of the literature review was to determine the perspectiveness of the tartrate-resistant acid phosphatase evaluation in diagnostic of bone metastases. We found the arguments that the tartrate-resistant acid phosphatase assessment in patients with cancer could help in early diagnostic of bone's metastases and bisphosphonates treatment monitoring. The received data also testify about possibility of the diagnosis of the preclinical metastasis in bone tissue.

Key words: tartrate-resistant acid phosphatase, bone tissue, metastasis.