

УДК 616.24-006-079-073.576.8:616.71-007

ДУМАНСКИЙ Ю.В., СТЕПКО В.А., СИНЯЧЕНКО О.В., ТАКТАШОВ Г.С., ГОМОЗОВА Е.А.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман, Украина

КАЛЬЦИТОНИН, ОСТЕОКАЛЬЦИН И ОСТЕОПОНТИН ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Резюме. Актуальность. Маркерами рака легкого являются низкие уровни в крови гормона кальцитонина, а высокие показатели белков остеокальцина и остеопонтинина, связанные между собой, отражают процессы костного метастазирования и обладают прогностической значимостью. **Цель исследования:** оценить уровни в крови кальцитонина, остеокальцина и остеопонтинина, факторы, их определяющие, характер взаимосвязей и прогностическую роль в костном метастазировании при разных вариантах течения рака легкого. **Материалы и методы.** Обследованы 86 больных раком легкого в возрасте от 24 до 80 лет (в среднем 58 лет), среди которых было 84 % мужчин и 16 % женщин. Центральная форма рака имела место в 81 % наблюдений, периферическая — в 19 %. Мелкоклеточный гистологический вариант заболевания установлен у 21 % от числа больных, немелкоклеточный — у 79 %, в том числе аденокарцинома — у 38 %, плоскоклеточная карцинома — у 35 %, крупноклеточная карцинома — у 6 %. IIIA стадия опухолевого процесса отмечена в 12 % случаев, IIIB — в 21 %, IV — в 67 %. **Результаты.** Рак легкого сопровождается уменьшением в крови у 20 % больных остеоассоциированного гормона кальцитонина на фоне повышения концентраций опухолевых маркеров остеокальцина и остеопонтинина (соответственно в 76 и 79 % наблюдений), что тесно связано с морфологическим вариантом (мелко- и немелкоклеточный), стадийностью и тяжестью течения патологического процесса, определяет развитие компрессионного синдрома, прорастание опухоли в грудную стенку, метастазирование в лимфатические узлы и кости, возникновение осложнений химиорадиотерапии в виде лучевого пневмофиброза, легочной гипертензии и миелодепрессии, а показатели остеокальцин- и остеопонтинемии обратно коррелируют с продолжительностью жизни больных. **Выводы:** кальцитонин, остеокальцин и остеопонтин при раке легкого являются маркерами тяжести течения заболевания, отражают метастазирование опухолевого процесса в скелет и обладают прогностической значимостью.

Ключевые слова: рак легкого, кальцитонин, остеокальцин, остеопонтин.

Введение

Рак легкого (РЛ) лидирует в структуре онкологической заболеваемости и является ведущей причиной смерти больных [4, 6, 9]. В настоящее время проводятся интенсивные научные исследования по совершенствованию прежних и разработке новых опухолевых маркеров РЛ, обладающих высокой клинической значимостью [13].

РЛ свойственны гиперкальцемия с высокими уровнями паратиреоидного гормона и кальцитриола на фоне низкого содержания в крови кальцитонина (КТ) [11]. Было установлено, что при РЛ ослабляется кальцитониновая рецепция клеток, что является одним из маркерных предикторов метастазирования опухоли в кости [16]. Маркерами РЛ являются низкие уровни в крови КТ и пре-КТ, а положительные результаты такого диагностического теста обнаруживают более чем у 40 % больных, чаще с мелкоклеточным вариантом заболевания и в случаях наличия отдаленных метастазов

[1, 17], а показатели этих гормонов прямо коррелируют с выживаемостью пациентов с РЛ [10].

Гипокальцитонинемия при РЛ вызывает нарушения минеральной плотности кости, что повышает частоту остеопорозиндуцированных переломов, которые, по данным клинико-секционных исследований, наблюдаются у 30–40 % обследованных больных [4]. В эксперименте на крысах с РЛ было показано [3], что низкое содержание КТ сопровождается повышением концентраций в крови остеоассоциированных белков — остеокальцина (ОК) и остеопонтинина (ОП), участвующих в формирова-

Адрес для переписки с авторами:
Синяченко Олег Владимирович
E-mail: synyachenko@ukr.net

© Думанский Ю.В., Степко В.А., Синяченко О.В., Такташов Г.С., Гомозова Е.А., 2016

© «Международный эндокринологический журнал», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

нии остеопороза и имеющих прогностическую значимость [7, 10, 12].

Цель исследования: оценить уровни в крови КТ, ОК и ОП, факторы, их определяющие, характер взаимосвязей и прогностическую роль в костном метастазировании при разных вариантах течения РЛ.

Материалы и методы

Обследованы 86 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (в среднем $58,20 \pm 1,24$ года), среди которых было 83,7 % мужчин и 16,3 % женщин. У 65,1 % от числа пациентов была правосторонняя локализация РЛ, у 34,9 % — левосторонняя. Расположение опухолевого процесса в верхних долях легких констатировано в 24,4 % случаев, в нижних — в 10,5 %, верхненижнедолевой локализации слева — в 19,8 %, средневерхнедолевой справа — в 31,4 %, медиастинальной — в 14,0 %. Центральная форма РЛ имела место в 81,4 % наблюдений, периферическая — в 18,6 %. Мелкоклеточный гистологический вариант РЛ установлен у 20,9 % больных, немелкоклеточный — у 79,1 %, в том числе аденокарцинома — у 38,4 %, плоскоклеточная карцинома — у 34,9 %, крупноклеточная карцинома — у 5,8 %. IIIA стадия опухолевого процесса отмечена в 11,6 % случаев, ППВ — в 20,9 %, IV — в 67,4 %. Течение заболевания у 96,5 % от числа обследованных больных осложнилось метастазами опухоли в лимфатические узлы, у 54,7 % — в костно-суставной аппарат, у 51,2 % — в отдаленные органы, у 15,1 % — развитием компрессионного синдрома, у 12,8 % — экссудативного плеврита, соответственно у 11,6; 7,0; 3,5 и 1,2 % — прорастанием опухоли в трахею, пищевод, грудную стенку и ребра, у 2,3 % — обтурационным ателектазом, у 3,5 % — сдавлением верхней полой вены и возвратного нерва.

Диагностика РЛ и его метастазов базировалась на клинических, лучевых (рентгенологических, компьютерных томографических, сонографических), фиброскопических, цитологических (гистологических) методах исследования. Использовали аппараты Multix-Compact-Siemens (Германия), Somatom-Emotion-6-Siemens (Германия), Gygoscan-Intera-Philips (Нидерланды), Olympus-GIF-Q20 (Япония) и Envisor-Philips (Нидерланды). Оценивали степень дифференциации РЛ (GDT) и его стадию (TST), подсчитывали интегральный индекс тяжести опухолевого процесса (TSI). Уровень GDT был равен $1,10 \pm 0,12$ балла, TST — $6,60 \pm 0,08$ о.е., TSI — $4,00 \pm 0,06$ ln о.е. Посредством иммуноферментного анализа (ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция) изучали в сыворотке крови показатели КТ, ОК и ОП (применяли наборы DRG, США и ProCon, Россия). В качестве контроля изучены показатели у 30 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 64 лет (17 мужчин и 13 женщин).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки (m) и отклонения (SD), коэффициенты корреляции (r), критерии регрессии (R), дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао (WR) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты

У больных РЛ показатели КТ в сыворотке крови составили $8,30 \pm 0,39$ нг/мл, ОК — $12,1 \pm 0,5$ нг/мл и ОП — $35,20 \pm 1,12$ нг/мл, что по сравнению со здоро-

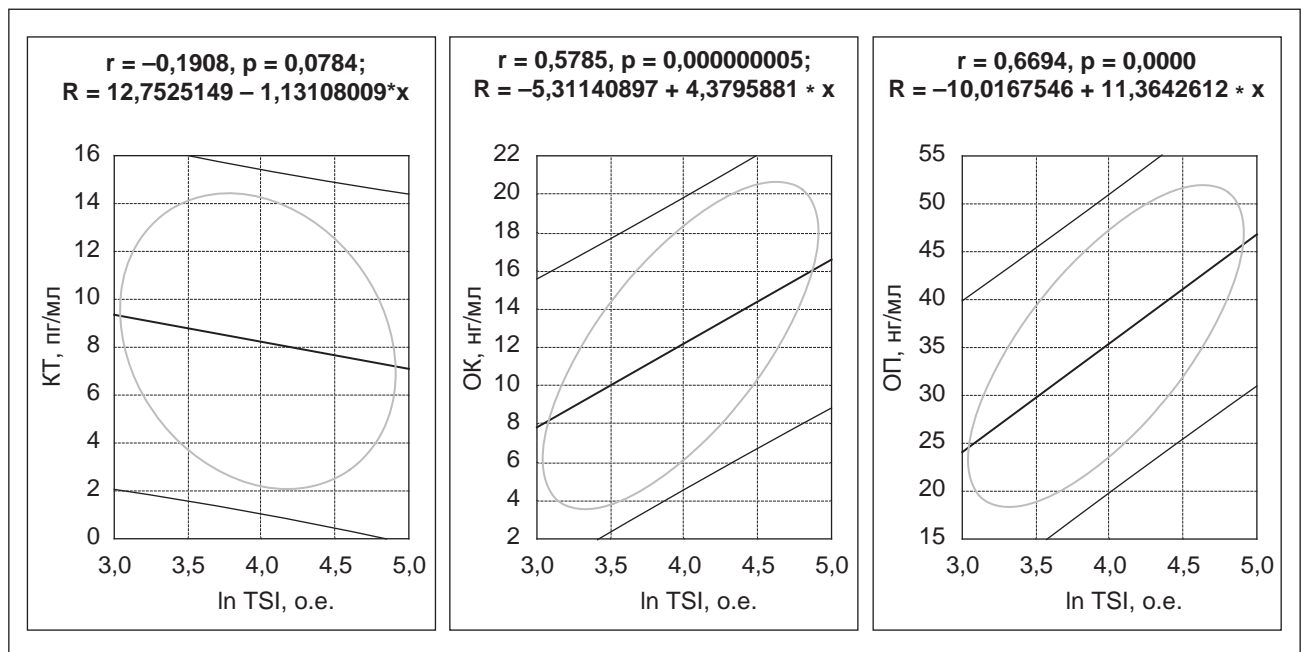


Рисунок 1. Корреляционно-регрессионные связи концентраций в крови КТ, ОК и ОП у больных РЛ с показателем TSI

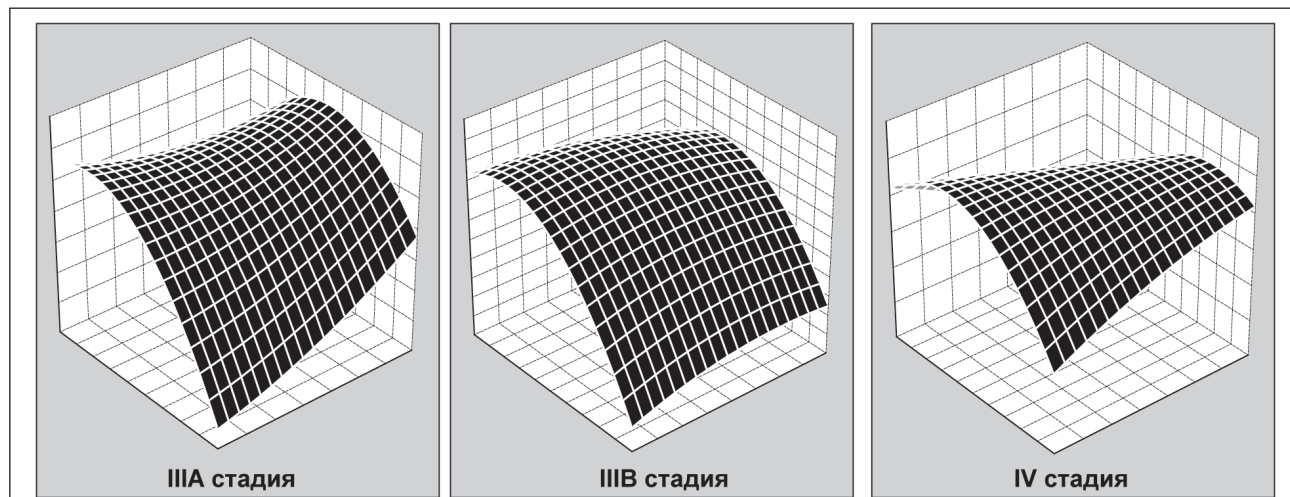


Рисунок 2. Интегральные трехмерные гистограммы показателей КТ + ОК + ОП у больных РЛ с разными стадиями опухолевого процесса

выми людьми контрольной группы были соответственно меньше вдвое ($t = 5,50, p < 0,001$), больше в 2,2 раза ($t = 7,27, p < 0,001$) и 1,6 раза ($t = 6,40, p < 0,001$), а параметры ($< M \pm SD >$ здоровых) выявлены в 19,8; 75,6 и 79,1 % случаев. При этом обнаружена обратная корреляционная связь концентрации КТ с ОК ($r = -0,240, p = 0,026$).

Как показал дисперсионный анализ, на содержание КТ в крови влияет мелкоклеточная форма РЛ ($D = 2,24, p = 0,010$), наличие компрессионного синдрома ($D = 1,96, p = 0,037$) и распространенность метастазирования в лимфатические узлы ($D = 2,20, p = 0,018$), на уровень ОК — наличие аденокарциномы ($D = 2,06, p = 0,019$), на показатели ОК — плоскоклеточной карциномы ($D = 2,37, p = 0,003$). Показатели ОК и ОП прямо связаны с TSI, что демонстрирует ANOVA (соответственно $D = 6,50, p < 0,001$, и $D = 2,37, p = 0,003$) и корреляционный анализ ($r = +0,579, p < 0,001$, и $r = +0,669, p < 0,001$). Эти результаты показаны на рис. 1. В свою очередь, от этих белковых маркеров РЛ обратно зависит стадийность опухолевого процесса. Так, ОК и ОП оказывают воздействие на показатель TST (соответственно $D = 6,24, p = 0,004$, и $D = 9,26, p < 0,001$), с которым существуют обратные корреляционные связи ($r = -0,283, p = 0,008$, и $r = -0,326, p = 0,002$). Динамические изменения интегральных трехмерных гистограмм уровней КТ + ОК + ОП в процессе нарастания стадийности РЛ представлены на рис. 2.

Необходимо отметить, что от исходного уровня кальцитонинемии зависит частота последующего развития миелодепрессии ($D = 4,11, p = 0,046$) и легочной

гипертензии ($D = 10,63, p = 0,002$) на фоне проводимой химиорadiотерапии. Параметры остеокальциемии влияют на частоту прорастания опухоли в грудную стенку ($D = 4,04, p = 0,048$) и метастазирования в отдаленные лимфатические узлы ($D = 2,70, p = 0,020$), а значения остеопонтинемии — на развитие лучевого фиброза легких ($D = 3,92, p = 0,048$).

Обсуждение

По данным литературы, кости вовлекаются в процесс у каждого второго больного РЛ в виде остеопениции (остеопении, остеопороза) и метастазов [14]. Метастазирование РЛ в скелет сопровождается увеличением содержания в крови ОК и ОП [2, 15], которые вовлечены в связывание остеокластов на поверхности кости [8]. По нашим данным, интегральный характер метастазирования РЛ зависит от таких опухолевых маркеров, как КТ, ОК и ОП, что показывает многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона — Рао ($WR = 6,78, p < 0,001$). Как показывают результаты однофакторного анализа, процессы костного метастазирования тесно связаны с параметрами в крови КТ ($D = 3,82, p < 0,001$), а количество метастазов в костях прямо коррелирует с сывороточным содержанием ОК ($r = +0,664, p < 0,001$) и ОП ($r = +0,541, p < 0,001$).

Из табл. 1 и рис. 3 видно, что показатели кальцитонинемии при наличии костных метастазов мало отличаются от аналогичных значений у остальных больных, тогда как концентрация ОК в случаях метастазирова-

Таблица 1. Уровни в крови КТ, ОК и ОП у больных РЛ ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных		Отличия групп	
	Без костных метастазов (n = 39)	С костными метастазами (n = 47)	t	p
КТ, пг/мл	9,10 ± 0,54	7,70 ± 0,56	1,81	0,073
ОК, нг/мл	9,00 ± 0,57	14,70 ± 0,56	7,11	< 0,001
ОП, нг/мл	28,60 ± 1,55	40,60 ± 1,11	6,41	< 0,001

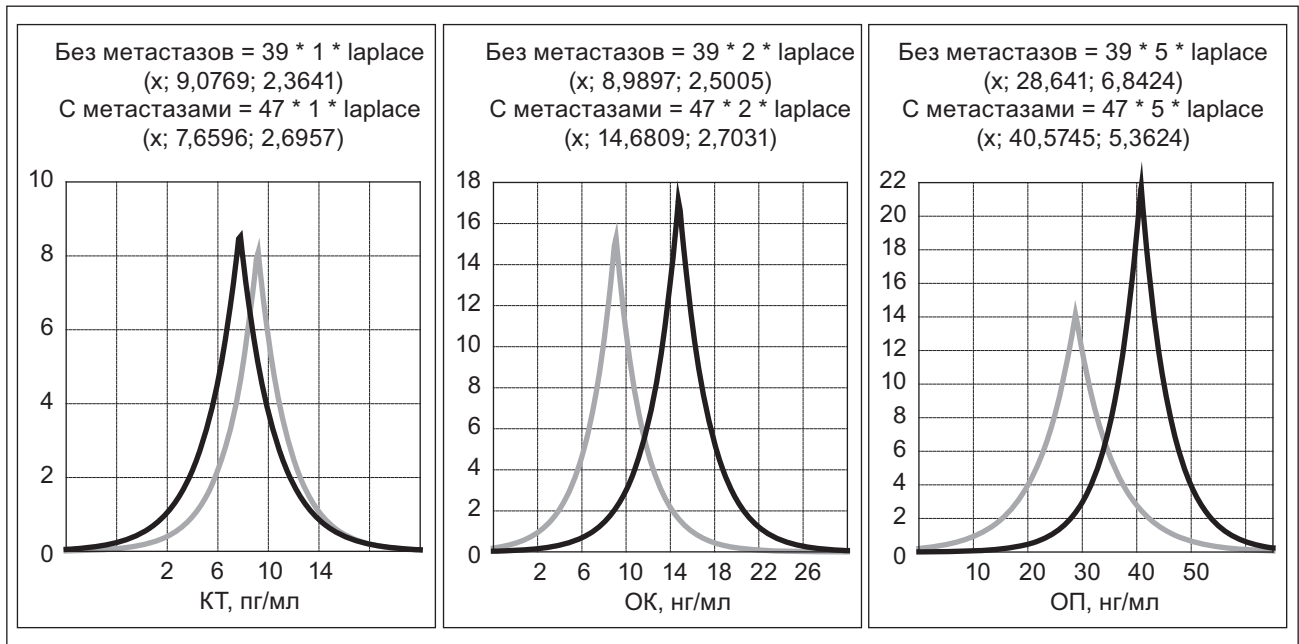


Рисунок 3. Гистограммы Лапласа показателей КТ, ОК и ОП у больных РЛ без костных метастазов (светлая кривая) и с их наличием (темная кривая)

ния в скелет возрастает на 63 % ($t = 7,11, p = 0,001$), а ОП — на 42 % ($t = 6,41, p < 0,001$). По нашему мнению, уровни в крови ОК > 20 нг/мл и ОП > 50 нг/мл (> M + SD пациентов с костными метастазами) являются прогнознегативными критериями метастазирования РЛ в скелет.

Следует подчеркнуть, что анализ множественной регрессии демонстрирует обратную зависимость продолжительности жизни умерших больных от исходных показателей ОК и ОП ($R = -1,98, p = 0,046$), а с уровнем остеопонинемии существует и обратная корреляционная связь ($r = -0,209, p = 0,045$). Эти дополнительные сведения указывают на прогностическую значимость определения остеоассоциированных опухолевых белков при РЛ.

Выводы

РЛ сопровождается уменьшением в крови у 20 % больных остеоассоциированного гормона КТ на фоне повышения концентраций опухолевых маркеров ОК и ОП (соответственно в 76 и 79 % наблюдений), что тесно связано с морфологическим вариантом (мелко- и немелкоклеточный), стадийностью и тяжестью течения патологического процесса, определяет развитие компрессионного синдрома, прорастание опухоли в грудную стенку, метастазирование в лимфатические узлы и кости, возникновение осложнений химио-радиотерапии в виде лучевого пневмофиброза, легочной гипертензии и миелодепрессии, а показатели остеокальцин- и остеопонинемии обратно коррелируют с продолжительностью жизни больных и являются прогнознегативными в отношении развития костных метастазов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Avrillon V. Lung cancer may increase serum procalcitonin level / V. Avrillon, M. Locatelli-Sanchez, L. Folliet [et al.] // *Infect. Disord. Drug. Targets.* — 2015. — Vol. 15, № 1. — P. 57-63.
2. Ayan A.K. Is there any correlation between levels of serum osteopontin, CEA, and FDG uptake in lung cancer patients with bone metastasis? / A.K. Ayan, B. Erdemci, E. Orsal [et al.] // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* — 2015. — Vol. 27, № 10. — P. 182-188.
3. Bauer N.B. Characterization of bone turnover and energy metabolism in a rat model of primary and secondary osteoporosis / N.B. Bauer, T.E. Khassawna, F. Goldmann [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* — 2015. — Vol. 67, № 4. — P. 287-296.
4. Buckens C.F. Osteoporosis markers on low-dose lung cancer screening chest computed tomography scans predict all-cause mortality / C.F. Buckens, Y. van der Graaf, H.M. Verkooijen [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2015. — Vol. 25, № 1. — P. 132-139.
5. Cenicerros L. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients / L. Cenicerros, J. Aristu, E. Castanon [et al.] // *Clin. Transl. Oncol.* — 2015. — Vol. 55, № 8. — P. 213-219.
6. Gradalska-Lampart M. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011 / M. Gradalska-Lampart, B. Karczmarek-Borowska, A.U. Radziszewska // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2015. — Vol. 83, № 2. — P. 109-119.
7. Kang Y. Imaging TGFβ signaling in mouse models of cancer metastasis / Y. Kang // *Methods Mol. Biol.* — 2016. — Vol. 1344. — P. 219-232.
8. Klahan S. Osteoporosis increases subsequent risk of gallstone: a nationwide population-based cohort study in Taiwan / S. Klahan, C.N. Kuo, S.C. Chien [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 18, № 14. — P. 192-199.
9. Kukulj S. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study / S. Kukulj, F. Popovic, B. Budimir [et al.] // *Psychiatr. Danub.* — 2014. — Vol. 26, № 3. — P. 485-489.

10. Li X. Clinical analysis of 64 patients with lung-cancer-associated hypercalcemia / X. Li, Z. Bie, Z. Zhang [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* — 2015. — Vol. 11, suppl. — P. 275-279.

11. Patout M. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers / M. Patout, M. Salaün, V. Brunel [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2014. — Vol. 47, № 18. — P. 263-267.

12. Peng B. Prognostic significance of osteopontin in patients with lung cancer: a meta-analysis / B. Peng, Y.H. Wang, Z. Huang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 7, № 12. — P. 4616-4626.

13. Pilotto S. Moving towards a customized approach for drug development: lessons from clinical trials with immune checkpoint inhibitors in lung cancer / S. Pilotto, L. Carbognin, N. Karachaliou [et al.] // *Transl. Lung Cancer Res.* — 2015. — Vol. 4, № 6. — P. 704-712.

14. Rizzoli R. Cancer-associated bone disease / R. Rizzoli, J.J. Body, M.L. Brandi [et al.] // *Osteoporos. Int.* — 2013. — Vol. 24, № 12. — P. 2929-2953.

15. Sun B. Advances in research of osteopontin and its receptor CD44v in tumor invasion and metastasis / B. Sun, Z. Zhang // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* — 2015. — Vol. 18, № 11. — P. 714-717.

16. Wang H. CD147 deficiency blocks IL-8 secretion and inhibits lung cancer-induced osteoclastogenesis / H. Wang, Y. Zhuo, X. Hu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2015. — Vol. 458, № 2. — P. 268-273.

17. Wisinski K.B. A phase I study to determine the maximum tolerated dose and safety of oral LR-103 (1 α ,24(S)Dihydroxyvitamin D2) in patients with advanced cancer / K.B. Wisinski, W.M. Ledesma, J. Kolesar [et al.] // *J. Oncol. Pharm. Pract.* — 2014. — Vol. 11, № 1. — P. 125-132.

Получено 17.04.16 ■

Думанський Ю.В., Степко В.А., Синяченко О.В., Такташов Г.С., Гомозова О.А.
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман, Україна

КАЛЬЦИТОНІН, ОСТЕОКАЛЬЦИН І ОСТЕОПОНТИН ПРИ РАКУ ЛЕГЕНІ

Резюме. Актуальність. Маркерами раку легені є низькі рівні в крові гормона кальцитоніну, а високі показники білків остеокальцину й остеопонтину, пов'язані між собою, відображають процеси кісткового метастазування і мають прогностичну значущість. **Мета дослідження:** оцінити рівні в крові кальцитоніну, остеокальцину та остеопонтину, чинники, що їх визначають, характер взаємозв'язків й прогностичну роль в кістковому метастазуванні при різних варіантах перебігу раку легені. **Матеріали і методи.** Обстежені 86 хворих на рак легені віком від 24 до 80 років (в середньому 58 років), серед яких було 84 % чоловіків і 16 % жінок. Центральна форма раку відзначалася у 81 % спостережень, периферійна — в 19 %. Дрібноклітинний гістологічний варіант захворювання встановлено у 21 % хворих, недрібноклітинний — у 79 %, у тому числі аденокарцинома — у 38 %, плоскоклітинна карцинома — у 35 %, великоклітинна — у 6 %. IIIA стадію пухлинного процесу відзначено у 12 % випадків, IIIB — у 21 %, IV — в 67 %. **Результати.** Рак легені супро-

воджується зменшенням у крові 20 % хворих остеосоціюваного гормона кальцитоніну на фоні підвищення концентрацій пухлинних маркерів остеокальцину й остеопонтину (відповідно в 76 і 79 % спостережень), що тісно пов'язано з морфологічним варіантом (дрібно- та недрібноклітинний), стадійністю й тяжкістю перебігу патологічного процесу, визначає розвиток компресійного синдрому, проростання пухлини в грудну стінку, метастазування в лімфатичні вузли і кістки, виникнення ускладнень хіміорадіотерапії у вигляді променевого пневмофіброзу, легеневої гіпертензії та мієлодепресії, а показники остеокальцину і остеопонтинемії обернено корелюють із тривалістю життя хворих. **Висновки:** кальцитонін, остеокальцин й остеопонтин при раку легені є маркерами тяжкості перебігу захворювання, відображають метастазування пухлинного процесу в скелет і мають прогностичну значущість.

Ключові слова: рак легені, кальцитонін, остеокальцин, остеопонтин.

Dumanskyi Yu.V., Stepko V.A., Syniachenko O.V., Taktashov H.S., Homozova O.A.
Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Lyman, Ukraine

CALCITONIN, OSTEOCALCIN AND OSTEOPONTIN IN LUNG CANCER

Summary. Background. Lung cancer markers are low levels of the hormone calcitonin in the blood, and high levels of proteins osteocalcin and osteopontin, connected to each other, reflect the processes of bone metastasis and have a predictive value. **Objective:** to evaluate blood levels of calcitonin, osteocalcin and osteopontin, the factors determining them, the nature of relationships and prognostic role in bone metastasis at different variants of lung cancer. **Materials and methods.** The study included 86 patients with lung cancer aged 24 to 80 years (mean 58 years), among whom there were 84 % of men and 16 % of women. Central lung cancer occurred in 81 % of cases, peripheral — in 19 %. Small-cell lung cancer has been detected in 21 % of patients, non-small-cell — in 79 %, including adenocarcinoma — in 38 %, squamous-cell carcinoma — in 35 %, large-cell carcinoma — in 6 %. IIIA stage of neoplastic process was noted in 12 % of cases, IIIB — in 21 %, IV — in 67 %. **Results.** Lung cancer

is accompanied by a decrease of bone-related hormone calcitonin in the blood of 20 % of patients on the background of increased concentrations of tumor markers osteocalcin and osteopontin (in 76 and 79 % of cases, respectively), which is closely associated with morphological variant (small- and non-small-cell), the stage and severity of pathological process, determines the development of compression syndrome, tumor invasion into the chest wall, metastasis in lymph nodes and bones, occurrence of chemoradiotherapy complications in the form of radiation pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension and myelodepression, and indicators of osteocalcin- and osteopontinemia are inversely correlated with the duration of life of patients. **Conclusions.** In lung cancer, calcitonin, osteocalcin and osteopontin are the markers of the severity of the disease, reflect the metastasis of the tumor process in the skeleton and have a predictive value.

Key words: lung cancer, calcitonin, osteocalcin, osteopontin.