

Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях

О.О. Голоунина¹✉, ORCID: 0000-0003-2320-1051, olga.golounina@mail.ru

Ж.Е. Белая², ORCID: 0000-0002-6674-6441, jannabelaya@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Метастатическое поражение скелета – часто возникающее осложнение онкологических заболеваний. Костные метастазы существенно влияют на выживаемость, качество жизни и состояние больных, увеличивая риск развития скелетных событий, включающих гиперкальциемию, патологические переломы костей, болевой синдром различной интенсивности, компрессию спинного мозга. Современные инструментальные методы исследования выявления костных метастазов имеют некоторые ограничения, такие как высокая стоимость и ограниченная доступность в локальных онкологических учреждениях, а также определенный процент сомнительных результатов. В этом аспекте поиск дополнительных неинвазивных чувствительных маркеров костного метаболизма, отражающих интенсивность процессов резорбции и костеобразования, представляет теоретический и практический интерес. Маркеры костного ремоделирования (N-концевой пропептид коллагена 1-го типа, остеокальцин, C-концевой телопептид коллагена 1-го типа и др.) достаточно давно используются для прогнозирования эффективности патогенетической терапии остеопороза, как дополнительный фактор риска при принятии решения о начале терапии остеопороза, в диагностическом поиске при вторичных формах остеопороза, а также как предикторы переломов в популяционных исследованиях. Целью настоящего обзора стало обобщение имеющейся информации и доказательств эффективности использования маркеров костного ремоделирования у онкологических больных. Представлены современные исследования по возможностям применения костных маркеров в диагностике и прогнозе риска развития метастазов в кости и скелетных осложнений, прогнозировании клинических исходов прогрессирования заболевания и выживаемости пациентов. Показано, что снижение или нормализация биохимических маркеров костного ремоделирования на фоне терапии бисфосфонатами ассоциирована с улучшением выживаемости и снижением риска осложнений со стороны скелета у пациентов с метастазами в кости. Новые данные могут стать рациональной основой для более широкого использования маркеров костного метаболизма в онкологической практике. Однако необходима стандартизация и валидизация определения биохимических маркеров костного метаболизма и верификация отрезных диагностических точек для их внедрения в рутинную клиническую практику обследования онкологических больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, костные метастазы, скелетные события, маркеры костного ремоделирования, щелочная фосфатаза, N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, C-концевой телопептид коллагена 1-го типа, золедроновая кислота, общая выживаемость, прогрессирование заболевания

Для цитирования: Голоунина О.О., Белая Ж.Е. Маркеры костного ремоделирования и их значение при онкологических заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021;(7):120–132. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bone remodeling markers and their role in oncology

Olga O. Golounina¹✉, ORCID: 0000-0003-2320-1051, olga.golounina@mail.ru

Zhanna E. Belaya², ORCID: 0000-0002-6674-6441, jannabelaya@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Bone metastases are a common complication of cancer. Patients with bone metastases may have experienced skeletal-related events, such as hypercalcemia, pathological fractures, pain syndrome of varying intensity, spinal cord compression with negative effects on the quality of life. Current diagnostic tools have some limitations, such as high cost and limited availability in the distant areas, as well as false negative and false positive results. In this aspect, non-invasive sensitive markers of bone metabolism might give additional valuable information. Bone remodeling markers (N-terminal propeptide of type 1 collagen, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type 1 collagen, etc.) have been used for a long time to predict the effectiveness of osteoporosis treatment; as additional risk factors for treatment initiation in patients with osteoporosis, in diagnostic search for secondary forms of osteoporosis; and as predictors of fracture in population studies. This review summarizes the clinically relevant biochemical markers of bone remodeling and the available evidence for their use in the metastatic bone disease in particularly in the diagnosis and prognosis of bone metastases risk and skeletal complications, predicting clinical outcomes, bone disease progression and overall survival. It has been shown that a sufficient suppression of bone remodeling biochemical markers while on treatment with bisphosphonates is associated with an improvement in survival and a decrease in the risk of skeletal complications.

in patients with bone metastases. New data may become a rational basis for wider use of bone metabolism markers in oncological practice. However, it is necessary to standardize and validate the determination of bone markers and verification of cut-off diagnostic values for their introduction into the routine clinical practice of patients with malignancy.

Keywords: malignant tumors, bone metastasis, skeletal-related events (SRE), bone remodeling markers, alkaline phosphatase, N-terminal propeptide of type 1 collagen (P1NP), C-terminal telopeptide of type 1 collagen (CTX), zoledronic acid, overall survival, disease progression

For citation: Golounina O.O., Belaya Zh.E. Bone remodeling markers and their role in oncology. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):120–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-120-132.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования нередко сопровождаются метастатическим поражением костей, что приводит к значительному снижению продолжительности и ухудшению качества жизни пациентов. Примерно у 70% больных раком молочной железы или раком предстательной железы на поздней стадии происходит метастатическое поражение скелета^{1,2}, в 30–40% случаев костные метастазы выявляются при раке легкого [1]. Поздняя диагностика костных метастазов увеличивает риск развития т. н. скелетных событий (Skeletal Related Event, SRE), включающих гиперкальцемию, индуцированную опухолью, патологические переломы костей, болевой синдром различной интенсивности, компрессию спинного мозга [2]. Возникновение одного скелетного события увеличивает риск последующих событий, связанных со скелетом, и значительно ухудшает качество жизни и общую выживаемость.

Несмотря на внедрение инновационных методов визуализации, используемых для выявления метастатического поражения скелета, некоторые из них имеют низкую диагностическую чувствительность или низкую специфичность, что приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Кроме того, в большинстве случаев требуется крайне дорогостоящее оборудование, недоступное в регионах. В связи с этим особенно актуальным является внедрение в клиническую практику неинвазивных методов диагностики поражения скелета у онкологических больных, позволяющих своевременно выявить пациентов, имеющих высокий риск развития скелетных осложнений, с последующим направлением на более дорогостоящее обследование только пациентов с высоким риском обнаружения костных метастазов и/или назначением специфической терапии, направленной на профилактику скелетных событий.

Известно, что метастазирование в кости сопровождается усилением интенсивности процессов резорбции и костеобразования в результате стимуляции активности и дифференцировки остеокластов и остеобластов под действием различных факторов, продуцируемых опухолевыми клетками. Определение костных маркеров в био-

логических жидкостях позволяет оценить скорость протекания костного обмена, сбалансированность процессов резорбции и костеобразования, является дополнительным диагностическим методом, широко применяемым в клинической практике при ведении пациентов с метаболитическими заболеваниями скелета. Однако, несмотря на существование сравнительно большого количества исследований, их клиническое использование в онкологической практике до сих пор не реализовано.

В настоящем обзоре обобщены последние данные литературы, посвященные наиболее изученным маркерам костного метаболизма и имеющимся доказательствам их использования у онкологических больных.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Костная ткань на протяжении всей жизни подвергается процессам перестройки, включающей в себя моделирование и ремоделирование. Моделирование, или образование костной ткани, в большей степени определяет внутреннюю архитектуру кости в процессе ее роста, восстановления после повреждения, при адаптации к повышенным нагрузкам. Основной процесс моделирования минимизируется с закрытием зон роста в пубертатном периоде, хотя минимальное моделирование костной ткани сохраняется в течение всей жизни. Ремоделирование, или обновление кости, – это физиологический процесс, заключающийся в локальной резорбции костной ткани остеокластами, формировании остеоида остеобластами с последующей его минерализацией. Достижения последних лет способствовали поиску чувствительных и специфичных маркеров, отражающих интенсивность процессов ремоделирования кости. Наиболее информативные из них, получившие внедрение в клиническую практику в качестве маркеров костного ремоделирования, представлены в табл. 1. Условно маркеры костного ремоделирования можно разделить на маркеры костеобразования (продукты жизнедеятельности остеобластов) и маркеры костного разрушения (продукты деградации коллагена или активности остеокластов).

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ

Маркеры костеобразования являются продуктами активности остеобластов и включают костно-специфическую щелочную фосфатазу (КЩФ), остеокальцин и N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP).

¹ Cancer Research UK (CRUK) and National Cancer Intelligence Network (NCIN). CRUK BC statistics. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer#KSe8ZK5GxliqGX75.99>. (Accessed February 8, 2021).

² CRUK. Cancer statistics. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/incidence#heading-One>. Published 2013. (Accessed 8 February 2021).

Проколлагеновые пропептиды

Коллаген 1-го типа – основной компонент органического матрикса костной ткани, синтезируемый фибробластами и остеобластами в виде проколлагена. Это жесткая стержневидная нерастворимая молекула, состоящая из двух цепей α_1 и одной цепи α_2 , образующих тройную спираль, которая стабилизируется гидроксилированием остатков пролина и лизина. Молекула проколлагена содержит два концевых пропептида – аминотерминальный пропептид (P1NP) и карбокситерминальный пропептид (С-концевой пропептид проколлагена 1-го типа, P1CP). После секреции во внеклеточное пространство пептидные концы проколлагена отщепляются специфическими Zn^{2+} -зависимыми эндопептидазами с последующим поступлением их в кровоток. Уровень каждого из пропептидов в крови отражает количество вновь синтезированного коллагена 1-го типа [3, 4].

В клинической практике наибольшей диагностической значимостью обладает P1NP. В настоящее время существует четыре коммерчески доступных набора, позволяющих измерить как мономерную, так и трехмерную фракцию (общий P1NP) или только трехмерную (интактный P1NP) [5]. В настоящее время в Российской

Федерации зарегистрирована для целей диагностики тест-система для автоматического определения общего P1NP компании Roche Diagnostics GmbH (Германия).

Остеокальцин

Остеокальцин – основной неколлагеновый белок межклеточного матрикса, секретируемый остеобластами и отражающий минерализацию синтезированного коллагена 1-го типа. Молекула остеокальцина состоит из 49 аминокислот и 3 остатков глутаминовой кислоты, которые посредством витамин-К-зависимого γ -карбоксилирования приобретают высокое сродство к гидроксиапатиту [4].

Остеокальцин имеет короткий период полураспада, быстро подвергается протеолизу в почечных канальцах, в связи с чем определение его сывороточного уровня имеет ограниченную ценность у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации. Преимущество использования остеокальцина как маркера костеобразования заключается в его тканевой специфичности и относительно низкой вариабельности у людей [6]. Кроме того, определение данного маркера может быть использовано в качестве диагностического критерия эндогенного гиперкортицизма [7]. Сниженный уровень остеокальци-

● **Таблица 1.** Маркеры костного ремоделирования, используемые в клинической практике

● **Table 1.** Bone turnover markers used in clinical practice

Маркер	Происхождение	Характеристика	Примечания	Образец
Маркеры костеобразования				
Костная фракция щелочной фосфатазы	Гликопротеин, связанный с цитоплазматической мембраной остеобластов	Проявляет активность только на стадии минерализации (оптимальный pH 9,6)	Период полужизни в крови 1–2 дня, не метаболизируется в печени, выводится почками; суточная вариабельность с пиком активности в 14 и 23 ч	Сыворотка крови
Остеокальцин	Основной неколлагеновый протеин костного матрикса, специфический продукт остеобластов	Принимает участие в процессах минерализации, синтезируется остеобластами, но также поступает в кровоток в процессе костной резорбции	Короткий период полужизни в крови, быстрое выведение почками	Сыворотка крови
С-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1CP)	Специфический продукт ферментативного расщепления коллагена 1-го типа	Отщепляется Zn^{2+} -зависимыми эндопептидазами от проколлагена в процессе формирования коллагена 1-го типа	Короткий период полураспада (6–8 мин); не зависит от почечной фильтрации. Высокая физиологическая вариабельность	Сыворотка крови
Н-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP)	Специфический продукт ферментативного расщепления коллагена 1-го типа	Выходит в интрацеллюлярное пространство и затем в кровоток в процессе формирования коллагена 1-го типа	Низкая индивидуальная вариабельность; устойчивость при комнатной температуре. Рекомендован IOF в качестве ключевого маркера костеобразования	Сыворотка крови
Маркеры костной резорбции				
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (CTX)	Продукт деградации коллагена 1-го типа	Отщепляется от коллагена 1-го типа катепсином К во время костной резорбции	Концентрация имеет циркадный характер. Рекомендован IOF в качестве ключевого маркера костной резорбции	Сыворотка крови Моча
Н-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX)	Продукт деградации коллагена 1-го типа	Отщепляется от коллагена 1-го типа катепсином К во время костной резорбции	Уровень маркера в моче зависит от функционального состояния почек; концентрация имеет циркадный характер	Сыворотка крови Моча
Пиридинолин (PYD)	Специфический продукт костной резорбции	Выходит в сосудистое русло в процессе резорбции кости	Концентрация маркера подвержена суточным колебаниям	Моча
Дезоксипиридинолин (DPD)	Специфический продукт костной резорбции	Выходит в сосудистое русло в процессе резорбции кости	Концентрация маркера подвержена суточным колебаниям	Моча

на (<8,3 нг/мл) может помочь в установлении диагноза гиперкортицизма у пациентов с остеопорозом в старшей возрастной группе, не получавших ранее антирезорбтивной терапии³.

Костно-специфическая щелочная фосфатаза

ЩФ представляет собой мембраносвязанный фермент, катализирующий реакции метаболизма пирофосфата, необходимые для нормальной минерализации костной ткани. В различных концентрациях ЩФ присутствует в гепатоцитах, проксимальных почечных канальцах, слизистой оболочке кишечника, костной ткани и плаценте. В норме у здоровых взрослых людей костная и печеночная фракции являются доминирующими, составляя 95% от общего количества ЩФ. КЩФ синтезируется остеобластами, и ее активность в сыворотке крови отражает интенсивность костеобразования [3]. Генетические дефекты КЩФ могут быть несовместимы с жизнью или приводить к тяжелым нарушениям минерализации скелета – гипофосфатазии [8].

Лабораторное определение КЩФ имеет от 3 до 15% перекрестной реакции с печеночной фракцией, в связи с чем у пациентов с заболеваниями печени измерение КЩФ ограничено из-за ложно завышенных результатов исследования [6, 9]. Активность КЩФ также повышается при болезни Педжета [10], у больных онкологическими заболеваниями, например при раке молочной железы и раке легкого с метастатическим поражением скелета [11, 12].

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Основными маркерами костной резорбции, используемыми в клинической практике, являются продукты деградации коллагена 1-го типа – C- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа (CTX, NTX), пиридинолин (PYD) и дезоксипиридинолин (DPD).

Пиридиновые связи коллагена

При исследовании структуры коллагена 1-го типа было показано, что стабильность коллагенового матрикса обеспечивается внутри- и межмолекулярными поперечными связями между лизином и гидроксизизином, входящими в полипептидную цепь. Наибольшую роль в его стабилизации играют PYD и DPD. Выход PYD и DPD в сосудистое русло из кости происходит в процессе ее резорбции остеокластами. Определение данных маркеров позволяет оценить темпы деградации относительно старой костной ткани и имеет принципиальное преимущество – они полностью выводятся и не подвергаются катаболизму, а их экскреция минимально связана с функцией почек. DPD более специфичен для костной ткани, поскольку обнаруживается практически исключительно в костях, однако обладает значительной суточной вариабельностью [3, 4].

Коллагеновые телопептиды

C-концевой телопептид (β-CrossLaps, CTX) и N-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX) являются наиболее значимыми продуктами деградации коллагена в сыворотке крови и в моче. В процессе резорбции остеокластами телопептиды высвобождаются в кровоток и выводятся почками. На сегодняшний день к обоим типам телопептидов выделены поли- и моноклональные антитела, на основе которых разработаны тест-системы, позволяющие определять концентрации CTX в сыворотке крови и в моче и NTX в моче [5].

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КОСТНЫХ МАРКЕРОВ

Существует ряд потенциальных вариантов клинического применения маркеров костного ремоделирования, однако во всех случаях необходимо учитывать высокую преаналитическую и аналитическую изменчивости, как межиндивидуальную, включающую циркадные ритмы, прием пищи, физические упражнения, недавно произошедшие переломы и другие факторы, так и межаналитическую и межлабораторную. Ввиду выраженной биологической вариабельности оптимально исследовать маркеры костного ремоделирования в одно и то же время на одинаковом анализаторе, используя наборы одного и того же производителя.

Доступные аналитические методы определения костных маркеров включают твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммунный анализ (РИА) и автоматизированную оценку уровней маркеров методом электрохемилюминесценции (ЭХЛА). Использование различных методов вносит существенную погрешность. Например, применение полуавтоматических методов определения (ИФА) может уступать автоматическому ЭХЛА в точности и скорости получения результата.

Международный фонд остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) и Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) опубликовали рекомендации по минимизации вариабельности в определении маркеров ремоделирования кости, в которых рекомендовали использовать один маркер костеобразования P1NP и один маркер костной резорбции CTX в качестве основных маркеров костного обмена [13]. Оба маркера имеют эталонные значения и стандартизированные методики определения. Однако по-прежнему существуют определенные ограничения для каждого маркера костного ремоделирования, которые необходимо учитывать при их количественной оценке (табл. 2) [14].

ПРИМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ КОСТНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Определение маркеров костного ремоделирования в клинической практике позволяет прогнозировать риск переломов в популяции, отследить приверженность паци-

³ Беляя Ж.Е. Ранняя диагностика эндогенного гиперкортицизма. Канонический WNT сигнальный путь и изменение костного метаболизма при глюкокортикоидном остеопорозе: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.02. М., 2013. 49 с.

ента к лечению, оценить длительность лекарственных каникул, проводить наблюдение в период окончания лечения [4]. Оценку биохимических маркеров костного метаболизма рекомендовано проводить исходно и далее через 3 мес. от начала терапии. Снижение СТХ на 30% и более от исходного уровня на фоне антирезорбтивной терапии либо увеличение P1NP на фоне анаболической терапии терипаратидом свидетельствует об эффективности лечения и приверженности пациента к терапии [15]. В случае отсутствия возможности проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии маркеры костного обмена могут служить суррогатным критерием эффективности терапии.

Снижение маркеров костной резорбции у пациентов, получающих бисфосфонаты (БФ), коррелирует с прибавкой минеральной плотности кости (МПК) и в ряде случаев независимо определяет риск переломов [16, 17]. По результатам метаанализа М.С. Hochberg et al. [18], обобщившего результаты 18 крупных рандомизированных клинических исследований, снижение маркеров костеобразования на 50% уменьшает риск внепозвоночных переломов на 44%, тогда как снижение маркеров костной резорбции на 70% снижает риск всех переломов на 40%. По данным этого метаанализа было показано, что изменение маркеров костного ремоделирования на фоне антирезорбтивной терапии в большей степени отражает эффективность лечения и вероятность снижения риска переломов, чем изменение показателей МПК [18].

Необходимо отметить, что все исследования по прогностическим возможностям маркеров костного обмена по предсказанию переломов носят эпидемиологический характер и не разработаны для индивидуального пациента ввиду различных методов определения маркеров метаболизма костной ткани и сложностей стандартизации, в связи с чем костные маркеры не могут быть использованы с целью прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента. Кроме того, не следует

использовать определение костных маркеров при выборе типа терапии по механизму действия.

Несмотря на то что проведенные исследования не выявили зависимости между повышением маркеров костного ремоделирования и увеличением риска переломов после отмены терапии БФ, целесообразно определение уровня СТХ в сыворотке крови в период «лекарственных каникул» для мониторинга состояния пациента и степени выведения БФ из костной ткани [15]. Повышение данного маркера происходит намного раньше, чем снижение МПК, в связи с чем возможно рассмотрение вопроса о возобновлении терапии остеопороза.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЕРОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Костные маркеры в диагностике и прогнозировании риска развития метастазов в кости

В нескольких исследованиях была изучена возможность использования маркеров костного ремоделирования в диагностике костных метастазов (табл. 3). Метаанализ с участием 3 268 пациентов с солидными опухолями показал, что при наличии метастатического поражения костей сывороточные уровни КЩФ значительно выше по сравнению с пациентами без признаков поражения скелета ($41,50 \pm 26,61$ мкг/л против $14,49 \pm 5,52$ мкг/л, $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность использования КЩФ в диагностике костных метастазов составила 0,74 (95% ДИ 0,62–0,83) и 0,80 (95% ДИ 0,67–0,89) соответственно [19]. Кроме того, сообщалось, что уровень КЩФ коррелирует со степенью поражения костей и может дополнять простат-специфический антиген (ПСА) во время определения стадии заболевания у мужчин с раком предстательной железы [20].

В другом метаанализе, обобщившем результаты 14 исследований (1 279 пациентов, из них 668 – с мета-

● **Таблица 2.** Ограничения определения костных маркеров [14]

● **Table 2.** Limitations of bone marker identification [14]

Преаналитические		Аналитические	Постаналитические
Биологические причины		Вариации лабораторных результатов (референсный интервал; случайные погрешности при проведении аналитических процедур)	Интерпретация результатов без учета преаналитических и аналитических особенностей
Эндогенные	Экзогенные		
• Возраст • Пол • Беременность, лактация • Переломы • Длительная иммобилизация • Сопутствующие заболевания: заболевания печени, почек, щитовидной железы, системные воспалительные заболевания, сахарный диабет	• Циркадный ритм • Сезонные колебания • Менструальный цикл • Физическая активность • Характер питания • Лекарственные средства: глюкокортикоиды, менопаузальная гормональная терапия, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, антиконвульсанты, антирезорбтивные препараты, анаболические препараты		
Технические причины			
• Исследуемый биоматериал (сыворотка/моча) • Сбор и транспортировка биоматериала • Условия хранения образцов в лаборатории			
Изменения в структуре и свойствах биоматериала			

стазами в кости), отмечена значительная корреляция между сывороточным NTX и метастатическим поражением скелета (ОР 1,39, 95% ДИ 1,26–1,51; $p < 0,001$). Уровень NTX отражал распространенность костного поражения и был прогностическим маркером риска развития скелетных событий у пациентов с метастазами в кости. Повышенные концентрации NTX могут также указывать на худший прогноз для пациентов с солидными опухолями [21]. Кроме того, в различных видах злокачественных новообразований NTX был связан с общей выживаемостью пациентов и коррелировал с риском летального исхода [22].

Проведенные исследования доказали связь между высоким уровнем P1NP в сыворотке крови и метастатическим поражением костей, особенно при раке молочной железы и раке предстательной железы [23–25]. Повышенные концентрации P1NP наблюдались у 70% женщин с раком молочной железы с подтвержденными метастазами в кости [26]. Чувствительность и специфичность P1NP в диагностике ранних метастазов рака молочной железы в кости несколько лучше в сравнении с визуализирующими методами исследования (64,05% против 50,32%, 81,99% против 61,17% соответственно) [27]. Кроме того, P1NP и P1CP являются независимыми прогностическими маркерами для пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы и метастазами в кости. Повышенные исходные уровни каждого из маркеров связаны с худшей выживаемостью ($p < 0,001$) [28]. Примечательно, что повышение P1NP было первым маркером поражения скелета, опережавшим результаты остеосцинтиграфии на 8 мес. [29].

В исследовании C. de la Piedra et al. [30] проведено сравнение концентраций нескольких маркеров метаболизма костной ткани у мужчин с раком предстательной железы. Уровни костных маркеров оказались значительно выше у пациентов с метастазами в кости. Почти 100%, чувствительность и специфичность была показана для P1NP и СТХ. Подобные результаты объясняются тем, что это одна из немногих работ в литературе, в которой все пациенты с раком предстательной железы изучались до начала какого-либо лечения.

N. Zulauf et al. [11] оценили сывороточные уровни СТХ у женщин с раком молочной железы без ($n = 28$) и с костными метастазами ($n = 50$) и обнаружили, что уровень СТХ у пациенток с метастатическим поражением скелета был значительно выше в сравнении с женщинами без метастазов. Полученные данные позволяют также использовать маркер костной резорбции СТХ как дополнительный диагностический критерий костных метастазов.

Аналогичным образом в крупном клиническом исследовании фазы III (испытание AZURE) J. Brown et al. [31] изучили взаимосвязь между маркерами костного метаболизма (P1NP, СТХ) и развитием костных метастазов, а также возможностью использования данных маркеров в оценке ответа на лечение золедроновой кислотой у пациенток с раком молочной железы на ранней стадии заболевания. Высокие исходные уровни P1NP (>70 нг/мл) и СТХ ($>0,299$ нг/мл) были ассоциированы со статистиче-

ски значимым повышением риска развития метастазов в кости ($p = 0,03$ для P1NP; $p = 0,03$ для СТХ), но не были прогностически значимы для отдаленных метастазов. Однако ни один из этих маркеров не позволял прогнозировать эффективность лечения скелетных метастазов золедроновой кислотой.

В более поздних работах была изучена возможность использования маркера костеобразования P1NP в сыворотке крови в качестве маркера для оценки степени распространенности поражения скелета и выявления метастазов в кости у пациенток с раком молочной железы [24, 32].

Согласно исследованию A. Clouth et al. [24], у женщин с раком молочной железы и метастазами в кости наблюдались более высокие концентрации P1NP в сыворотке крови по сравнению с группой без поражения костей (125,75 нг/мл против 73,61 нг/мл). Более высокие концентрации P1NP были также обнаружены у женщин с диссеминированным характером поражения, имевших > 5 метастазов в кости, в сравнении с женщинами только с одним метастазом (183,7 нг/мл против 37,1 нг/мл). Примечательно, что женщины без поражения костей, но с метастазами в лимфатические узлы и другие органы также имели высокие концентрации P1NP (медиана 73,61 нг/мл). Авторы пришли к выводу, что маркер костеобразования P1NP может рассматриваться в качестве полезного диагностического критерия для оценки степени распространенности поражения скелета и выявления пациентов с метастазами в кости.

Корреляция уровня P1NP со временем до развития метастазов в кости и с общей выживаемостью была изучена в исследовании W. Dean Colomb et al. [33]. Исходные уровни P1NP в сыворотке крови варьировали от 12,8 до 212,0 нг/мл при среднем значении 44,3 нг/мл. Отрезная точка (cut-off point) 75 нг/мл позволяла идентифицировать женщин с коротким периодом времени до развития метастазов в кости (ОР 2,7, 95% ДИ 1,2–6,0; $p = 0,031$). Вероятность отсутствия метастазов в кости через 1, 2, 3 и 4 года составила 100, 89, 79 и 73% соответственно у пациенток с исходными уровнями P1NP ≤ 75 нг/мл и 98, 61, 51 и 41% у женщин с уровнями P1NP > 75 нг/мл (ОР 2,9, 95% ДИ 1,2–7,2; $p = 0,019$). Таким образом, уровень P1NP >75 нг/мл на момент постановки диагноза был связан с повышенным риском развития метастазов в кости и худшей общей выживаемостью женщин с раком молочной железы I–III стадии (ОР 3,3, 95% ДИ 1,5–7,3; $p = 0,0036$).

Для сравнения клинической ценности маркеров костеобразования и маркеров костной резорбции была предпринята попытка их одновременного изучения. В ретроспективном исследовании C.T. Zuo et al. [34] изучена прогностическая ценность маркера костеобразования P1NP и маркера костной резорбции СТХ у 73 женщин с раком молочной железы, 40 из которых имели метастазы в кости, и 40 здоровых людей из группы контроля. Установлены статистически достоверные различия в концентрациях P1NP и СТХ между тремя группами ($p < 0,05$). Уровни P1NP и СТХ в контрольной группе и группе паци-

енток без метастазов в кости были значительно ниже в сравнении с группой женщин с костными метастазами ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что определение P1NP и СТХ в сыворотке крови представляет высокую клиническую ценность в ранней диагностике больных раком молочной железы с костными метастазами и последующем мониторинге заболевания.

Аналогичные результаты были получены и в более раннем исследовании F. Lumachi et al. [25], которое также показало достоверное увеличение обоих маркеров (P1NP и СТХ) в группе женщин с костными метастазами по сравнению с онкологическими больными без метастазов в кости и здоровым контролем, что также позволяет рассматривать данные маркеры как диагностические критерии костных метастазов при раке молочной железы.

В другом ретроспективном исследовании, обобщившем данные 414 пациентов с раком легкого, 221 из которых имели метастазы в кости, и 179 здоровых добровольцев, составивших группу контроля, были получены сходные результаты. Уровни КЩФ, P1NP и СТХ в сыворотке крови коррелировали со степенью метастатического поражения скелета и были значительно выше в группе пациентов с диссеминированным (>3 очагов) характером поражения ($p < 0,05$). Высокие уровни исследованных маркеров также наблюдались среди пациентов, у которых развились скелетные события ($p < 0,05$), несмотря на то, что концентрации маркеров значимо не различались между больными со скелетными осложнениями или без них на момент постановки диагноза ($p > 0,05$). Интересно, что ни маркеры костеобразования, ни маркеры костной резорбции достоверно не различались между пациентами одновременно с метастазами в кости и висцеральными метастазами и больными только с поражением скелета ($p > 0,05$). Более высокие уровни СТХ, КЩФ или P1NP на момент постановки диагноза были связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Согласно результатам исследования одновременное использование СТХ и P1NP повышает чувствительность в ранней диагностике костных метастазов. Кроме того, у больных раком легкого были выявлены достоверные различия в зависимости от уровня КЩФ по показателю выживаемости. Медиана выживаемости пациентов в подгруппе с нормальными уровнями КЩФ составила 18 мес., превышая таковую при высоких концентрациях данного маркера (13,8 мес.) (95% ДИ 12,5–15,1; $p < 0,05$) [35].

F. Lumachi et al. [25] провели анализ прогностического значения маркеров костного ремоделирования в ранней диагностике костных метастазов у женщин с инвазивной протоковой карциномой молочной железы, по результатам которого было выявлено, что лучшее прогностическое значение имеет совместное определение КЩФ, P1NP и тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRACP5b) (82%, AUC = 0,889, 95% ДИ 0,798–0,981).

В исследовании D.J. Leeming et al. [20] было также показано, что у онкологических больных раком молочной железы или предстательной железы с метастазами в кости увеличение уровня P1NP имеет выраженную корреляционную взаимосвязь с маркерами костной резорб-

ции СТХ, TRACP5b ($p < 0,001$). Однако в данном исследовании P1NP не смог предсказать наличие костных метастазов у пациентов с раком легкого.

Таким образом, во всех приведенных исследованиях показаны достоверные корреляции между уровнем маркеров костного ремоделирования, наличием и степенью распространения метастатического процесса в костях скелета.

Маркеры костного ремоделирования в прогнозировании клинических исходов онкологических больных

Взаимосвязь между костными маркерами и клиническими исходами среди пациентов с метастазами в кости была изучена в нескольких крупных ретроспективных исследованиях (табл. 3). Повышенные уровни маркеров костного ремоделирования коррелировали с отрицательными клиническими исходами у пациентов с метастатическим раком молочной железы, раком легких, предстательной железы и другими солидными опухолями [36]. В частности, в исследовании R.E. Coleman et al. [37] с участием 1 824 пациентов, получавших лечение бисфосфонатами (золедроновой кислотой ($n = 1\,462$) или памидроновой кислотой ($n = 362$)) по поводу метастатического поражения скелета, риск скелетных событий и прогрессирования заболевания был в два раза выше у пациентов с высоким или средним уровнем NTX в моче по сравнению с пациентами с низким уровнем данного маркера ($p < 0,001$), несмотря на лечение бисфосфонатами. Кроме того, повышенные концентрации NTX в моче были связаны с 4–6-кратным увеличением риска летальности среди пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с больными с нормальным уровнем NTX.

В нескольких исследованиях также сообщалось, что исходно повышенный NTX в моче и его концентрация через 3 мес. лечения являются независимыми предикторами выживаемости. Так, в исследовании A. Lipton et al. [38] исходно нормальный уровень NTX коррелировал со значительным снижением риска смерти и патологических переломов (40 и 52% соответственно; $p < 0,0001$ в обоих случаях) у пациентов с костными метастазами, получавших лечение золедроновой кислотой. Более того, пациенты, у которых концентрации NTX оставались в пределах референсного интервала на протяжении всего периода исследования (24 мес.), имели снижение риска летальности и скелетных событий на 40–68% ($p \leq 0,0005$) по сравнению с пациентами с высоким уровнем NTX.

В другом исследовании была также установлена корреляция между сывороточными концентрациями P1NP, распространенностью метастатического поражения, ответом на противоопухолевую терапию, прогнозом и выживаемостью пациенток с раком молочной железы. Женщины с высоким уровнем P1NP имели более высокую опухолевую нагрузку ($p = 0,013$), низкую чувствительность к противоопухолевой терапии ($p = 0,0002$), а также более короткое время до прогрессирования заболевания ($p = 0,00001$) и смерти ($p = 0,0006$). Медиана выживаемости в группе пациенток с высоким уровнем P1NP

в сыворотке крови была значительно меньше в сравнении с женщинами с уровнем P1NP в пределах референсного интервала (14,5 против 32 мес.). Самые низкие концентрации маркера наблюдались при распространении метастазов только в лимфатические узлы, тогда как выраженное повышение P1NP было обнаружено в случае наличия отдаленных метастазов в легкие, печень, костную ткань. Выживаемость женщин с высоким уровнем P1NP и преимущественно эстроген-негативными опухолями составляла в среднем всего 6 мес., а через 22 мес. наблюдения никто из них не выжил. Напротив, пациенты с низким уровнем P1NP и эстроген-позитивными опухолями имели медиану выживаемости 37 мес., и 23% женщин были живы через 5 лет наблюдения. Таким образом, уровни P1NP в сыворотке крови могут иметь диагностическую и прогностическую ценность, косвенно указывая на активность заболевания, агрессивность рака молочной железы и исход противоопухолевой терапии, распространение и метастазирование [39].

В работе, опубликованной A. Lipton et al. [40], проведен ретроспективный анализ данных 621 женщины в постменопаузе с гормоночувствительным раком молочной железы, которые получили хирургическое вмешательство, а затем адъювантное лечение тамоксифеном +/-октреотид в международном рандомизированном исследовании III фазы NCIC CTG MA.14. До лечения в сыворотке крови всех больных был определен уровень СТХ. При медиане времени наблюдения 7,9 мес. у 19 (3,1%) женщин было отмечено прогрессирование заболевания со стороны костной системы, 47 (7,5%) больных имели внекостные очаги поражения помимо метастазов в костях. Более высокие исходные (до лечения) уровни СТХ коррелировали с меньшим временем до прогрессирования заболевания со стороны костной системы и короткой безрецидивной выживаемостью (ОР 3,43, 95% ДИ 1,20–9,77; $p = 0,02$).

N.V. Lyubimova et al. [41] провели оценку прогностического значения СТХ с учетом порогового уровня маркера, соответствующего 95% ДИ, рассчитанному по результатам определения показателей в контрольной группе. В соответствии с кривыми выживаемости, при значениях СТХ в сыворотке крови выше порогового уровня (0,74 нг/мл) 3-летняя общая выживаемость женщин с раком молочной железы и метастазами в кости была нулевой, в то время как в подгруппе пациенток с низкими показателями данного маркера выживаемость составила 30%. Медиана 3-летней выживаемости при высоких значениях СТХ была достоверно ниже, чем в группе больных с нормальным уровнем маркера (11,9 и 21,7 мес. соответственно; $p < 0,03$). Анализ 5-летней выживаемости больных раком молочной железы без признаков поражения скелета также выявил ее зависимость от уровня СТХ как при первичном определении, так и в процессе динамического наблюдения. При значениях СТХ выше порогового уровня 5-летняя выживаемость составила 28,5%, тогда как при СТХ $< 0,74$ нг/мл выживаемость была достоверно выше (71,5%; $p = 0,015$). Многофакторный анализ, включавший основные клиничко-морфологические характери-

стики рака молочной железы и уровни биохимических показателей костного метаболизма, доказал, что СТХ является независимым фактором прогноза развития костных метастазов наряду с таким фактором, как степень злокачественности опухоли.

Прогностическое значение маркеров костного ремоделирования P1NP и СТХ было также изучено в большой когорте пациентов с моноклональными гаммапатиями. Медианы сывороточных концентраций P1NP (64,2 нг/мл [26, 8–139,6]) и СТХ (0,38 нг/мл [0,06–1,21]) были достоверно выше у пациентов с множественной миеломой (или плазмноклеточной миеломой в редакции ВОЗ 2017 г.), чем у больных моноклональной гаммапатией неясного генеза (P1NP: 49,1 нг/мл, [24,9–94,70]; СТХ: 0,17 нг/мл [0,05–0,48]; ($p < 0,001$)). Стадия заболевания и степень поражения костей не влияла на уровень обоих маркеров. Более того, концентрации P1NP и СТХ не различались у пациентов с множественной миеломой без литических поражений, с ≤ 3 литическими поражениями или с множественными (> 3 литических очагов) поражениями костей. У 39 из 109 пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза впоследствии развилась множественная миелома (медиана времени до прогрессирования заболевания составила 6,4 года [3,9–7,9]). При этом уровни P1NP и СТХ в сыворотке крови были выше у пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза, прогрессирующей до множественной миеломы, чем у больных со стабильным течением заболевания. В дополнение к значительному увеличению моноклонального иммуноглобулинового белка (М-протеин) от исходного уровня к моменту прогрессирования заболевания наблюдалось также увеличение уровней P1NP (52,4 нг/мл исходно против 61,5 нг/мл при прогрессировании заболевания; $p < 0,05$) и СТХ (0,19 нг/мл против 0,27 нг/мл соответственно; $p < 0,001$). Напротив, среди остальных 70 пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза и стабильным течением заболевания постепенное изменение концентраций М-протеина происходило без существенных изменений уровней P1NP или СТХ [42]. Таким образом, представленные данные указывают на роль костных маркеров СТХ и P1NP в ранней дифференциальной диагностике пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза, прогрессирующей до множественной миеломы, что подтверждает возможность более широкого использования данных маркеров в клинической практике.

Прогностическое значение изменения маркеров метаболизма костной ткани на фоне антирезорбтивной терапии

Внедрение в клиническую практику бисфосфонатов значительно расширило возможности лечения больных с костными метастазами злокачественных опухолей. Применение антирезорбтивной терапии, и в частности золедроновой кислоты, существенно снижает число скелетных событий, уменьшает выраженность болевого синдрома, улучшает качество и, по некоторым данным, продолжительность жизни онкологических больных [43–46]. В свою очередь, нормализация костных маркеров на фоне

терапии бисфосфонатами коррелирует с улучшением выживаемости и снижением риска осложнений со стороны скелета у пациентов с метастатическим поражением костей (табл. 3).

В проспективном многоцентровом исследовании TUGAMO сыровороточные уровни КЩФ, P1NP и СТХ измерялись в начале исследования и затем 1 раз в 3 мес. у 98 пациентов с раком предстательной железы и метастазами в кости, получавших лечение золедроновой кислотой 4 мг в/в каждые 4 нед. в течение 18 мес. Все пациенты имели высокие концентрации маркеров на исходном уровне, однако никакой связи между костными маркерами и прогрессированием заболевания обнаружено не было. Уровни костных маркеров положительно коррелировали со значениями ПСА на исходном уровне ($p < 0,001$ для всех трех маркеров) и на протяжении всего периода исследования ($p < 0,001$ для КЩФ; $p < 0,01$ для P1NP и $p < 0,05$ для СТХ). Анализ общей выживаемости больных выявил ее зависимость от уровня СТХ в течение всего периода динамического наблюдения. Снижение СТХ $< 40\%$ от исходного уровня и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в 6 раз увеличивало риск летального исхода. Аналогично снижение P1NP $< 44\%$ и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. наблюдения ассоциировалось с 5-кратным увеличением смертности, а отсутствие изменений уровней КЩФ через 3 мес. указывало на 3-кратное увеличение риска летального исхода. Маркеры костеобразования (КЩФ и P1NP) также ассоциировались с развитием скелетных событий. Снижение КЩФ $< 87\%$ от исходного уровня через 3 мес. наблюдения в 4 раза увеличивало риск скелетных событий, тогда как отсутствие нормализации P1NP после 18 мес. лечения увеличивало риск развития скелетных осложнений в 3,8 раза [47].

В другом исследовании 177 пациентов с раком предстательной железы и костными метастазами, получавших аналогичное лечение золедроновой кислотой 4 мг в/в каждые 4 нед., снижение P1NP $< 25\%$ на 12-й нед. лечения являлось предиктором развития скелетных осложнений [48].

В. Aktas et al. [49] проанализировали данные 40 больных раком молочной железы с метастазами в кости, получавших химиотерапию и/или гормонотерапию и золедроновую кислоту 4 мг в/в каждые 4 нед. Оценка эффективности лечения проводилась по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) каждые 12 нед. По результатам данного исследования средний уровень P1NP в группе пациенток, имевших ≤ 3 метастазов в кости, был достоверно ниже, чем в группе женщин с > 3 очагами поражения скелета (50,4 мг/л против 66,6 мг/л; $p < 0,05$). У больных с ответом на лечение наблюдалось снижение медианы P1NP с 50,4 до 17,3 мг/л через 12 мес. наблюдения, в то время как при прогрессировании заболевания, наоборот, произошло повышение P1NP с 221 мг/л исходно до 250 мг/л к 12-му мес. лечения.

В ретроспективном анализе A. Lipton et al. [50] была изучена когорта 2 546 больных раком молочной железы ($n = 578$), раком предстательной железы ($n = 472$), раком легкого и другими солидными опухолями с метастатическим поражением скелета, рандомизированных на две группы, одна из которых получала золедроновую кислоту, вторая (контрольная) – памидроновую кислоту или плацебо. Определение маркера NTX в моче проводилось до лечения и через 3 мес. с последующим анализом риска летальности в зависимости от уровня NTX. В группе пациентов с исходно высоким уровнем NTX и последующей нормализацией маркера в течение первых 3 мес. лечения золедроновой кислотой риск смерти снизился на 59% у пациентов с раком предстательной железы (ОР 0,41; 95% ДИ 0,29–0,59; $p < 0,0001$), на 57% – при немелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83; $p = 0,0116$) и на 48% в группе пациенток с раком молочной железы (ОР 0,52; 95% ДИ 0,34–0,78; $p = 0,0017$). Подобная зависимость была выявлена и в группе больных, получавших памидронат ($p = 0,0554$). Нормализация маркера NTX коррелировала не только с лучшей выживаемостью, но и с меньшим количеством скелетных событий независимо от исходных значений. Риск скелетных событий при раке молочной железы был снижен на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,33–0,78; $p = 0,002$), на 38% – при раке предстательной железы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,98; $p = 0,0411$) и на 39% – при немелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,61; 95% ДИ = 0,25–1,49; $p = 0,2803$).

Аналогичные результаты были получены и в более позднем исследовании с участием 5 543 пациентов с солидными опухолями, получавших лечение золедроновой кислотой ($n = 2 768$) или деносумабом ($n = 2 775$) по поводу костных метастазов, где также была установлена корреляция между уровнем NTX в моче через 3 мес. лечения, прогнозом заболевания и выживаемостью. Концентрация NTX $\geq$ медианы 10,0 нмоль/ммоль через 3 мес. лечения была связана со значительным снижением общей выживаемости онкологических больных (ОР летального исхода 1,85; $p < 0,0001$), прогрессированием заболевания (ОР 1,31; $p < 0,0001$) и развитием метастазов в кости (ОР 1,11; $p = 0,0407$) [51].

Несмотря на существование в литературе большого количества исследований, продемонстрировавших диагностическую и прогностическую значимость маркера костной резорбции NTX, измеренного в моче, использование данного маркера в реальной клинической практике имеет ряд существенных ограничений. Влияние преаналитических факторов, разная стабильность *in vitro*, особенно в моче, индивидуальные значения экскреции, варьирующие, по разным данным, от 13,1 до 15,6%, использование различных методов определения маркера может вносить существенную погрешность. Использование одной сыворотки для измерения нескольких маркеров предпочтительно для упрощения преаналитических и аналитических процедур.

● **Таблица 3.** Потенциальные возможности клинического применения костных маркеров в онкологии
 ● **Table 3.** Options for clinical application of bone markers in oncology

Маркер	Исследование	Результаты
Маркеры костеобразования		
Костно-специфическая щелочная фосфатаза (КЩФ)	W.-X. Du et al. [19]	Значительное повышение концентрации КЩФ в сыворотке крови при метастатическом поражении скелета ($41,50 \pm 26,61$ против $14,49 \pm 5,52$ мкг/л, $p < 0,05$). Чувствительность и специфичность использования КЩФ в диагностике костных метастазов – 0,74 (95% ДИ 0,62–0,83) и 0,80 (95% ДИ 0,67–0,89) соответственно
	Z. Wang et al. [35]	Достоверное увеличение КЩФ при множественных метастазах в кости (>3 очагов) в сравнении с единичными метастазами ($p < 0,05$). Более высокие уровни КЩФ на момент постановки диагноза связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Медиана выживаемости пациентов с нормальными уровнями КЩФ составила 18 против 13,8 мес. (95% ДИ 12,5–15,1; $p < 0,05$) при высоких концентрациях данного маркера
	C. de la Piedra et al. [47]	Отсутствие изменений концентрации КЩФ через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в три раза увеличивает риск летального исхода. Снижение КЩФ < 87% от исходного уровня через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в четыре раза увеличивает риск скелетных событий
N-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (P1NP)	A. Clouth et al. [24] C.T. Zuo et al. [34]	Достоверное увеличение P1NP при раке молочной железы с метастазами в кости по сравнению с женщинами без поражения скелета (125,75 против 73,61 нг/мл)
	Z. Wang et al. [35] B. Aktas et al. [49]	Достоверное увеличение P1NP при диссеминированном характере поражения скелета (>3 очагов) по сравнению с единичными метастазами ($p < 0,05$). Более высокие уровни P1NP на момент постановки диагноза связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Одновременное использование CTX и P1NP повышает чувствительность в ранней диагностике костных метастазов
	J. Brown et al. [31]	Исходный уровень P1NP > 70 нг/мл значительно повышает риск развития метастазов в кости ($p = 0,03$)
	W. Dean Colomb et al. [33]	Отрезная точка 75 нг/мл позволяет идентифицировать женщин с коротким периодом времени до развития метастазов в кости (ОР 2,7, 95% ДИ 1,2–6,0; $p = 0,031$). P1NP > 75 нг/мл на момент постановки диагноза ассоциирован с повышенным риском развития метастазов в кости и худшей общей выживаемостью женщин с раком молочной железы
	B. Jensen et al. [39]	Медиана выживаемости в группе пациенток с раком молочной железы и высоким уровнем P1NP в сыворотке крови значительно меньше в сравнении с женщинами с уровнем P1NP в пределах референсного интервала (14,5 против 32 мес.)
	C. de la Piedra et al. [47] M. Lein et al. [48]	Снижение P1NP < 44% и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. лечения золедроновой кислотой ассоциировано с 5-кратным увеличением риска летального исхода. Отсутствие нормализации P1NP после 18 мес. лечения увеличивает риск развития скелетных осложнений в 3,8 раза
Маркеры костной резорбции		
С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (CTX)	J. Brown et al. [31]	Исходный уровень CTX > 0,299 нг/мл значительно повышает риск развития метастазов в кости ($p = 0,03$)
	F. Lumachi et al. [25] C.T. Zuo et al. [34]	Достоверное увеличение CTX в группе женщин с раком молочной железы и метастазами в кости ($p < 0,05$)
	Z. Wang et al. [35]	Достоверное увеличение CTX при диссеминированном характере поражения скелета (>3 очагов) по сравнению с единичными метастазами ($p < 0,05$). Более высокие уровни CTX на момент постановки диагноза связаны с большей частотой скелетных событий ($p < 0,05$). Одновременное использование CTX и P1NP повышает чувствительность в ранней диагностике костных метастазов
	N.V. Lyubimova et al. [41]	Медиана 3-летней выживаемости при уровне CTX выше отрезной точки 0,74 нг/мл достоверно ниже, чем в группе больных с нормальным уровнем данного маркера (11,9 и 21,7 мес. соответственно; $p < 0,03$). При значениях CTX > 0,74 нг/мл 5-летняя выживаемость составляет 28,5%, тогда как при CTX < 0,74 нг/мл выживаемость достоверно выше (71,5%; $p = 0,015$)
	C. de la Piedra et al. [47]	Снижение CTX < 40% от исходного уровня и/или отсутствие нормализации данного маркера через 3 мес. лечения золедроновой кислотой в 6 раз увеличивает риск летального исхода.
N-концевой телопептид коллагена 1-го типа (NTX)	Y. Zhang et al. [21]	Достоверная зависимость между сывороточным NTX и метастатическим поражением скелета (ОР 1,39, 95% ДИ 1,26–1,51; $p < 0,001$). Уровень NTX отражает распространенность костного поражения и является прогностическим маркером риска развития скелетных событий
	R.E. Coleman et al. [37]	Риск скелетных событий и прогрессирования заболевания в 2 раза выше у пациентов с высоким или средним уровнем NTX в моче по сравнению с пациентами с низким уровнем данного маркера ($p < 0,001$). Повышенные концентрации NTX в моче ассоциированы с 4–6-кратным увеличением риска летального исхода среди пациентов со злокачественными новообразованиями по сравнению с больными с нормальным уровнем NTX
	A. Lipton et al. [38]	Исходно нормальный уровень NTX в моче связан со значительным снижением риска летального исхода и патологических переломов (40 и 52% соответственно; $p < 0,0001$ у пациентов с костными метастазами, получавших лечение золедроновой кислотой. Сохранение концентрации NTX в пределах референсного интервала на протяжении 24 мес. лечения золедроновой кислотой ассоциировано со снижением риска летальности и скелетных событий на 40–68% ($p \leq 0,0005$))
	A. Lipton et al. [50]	Исходно высокий NTX и последующая нормализация маркера в течение первых 3 мес. лечения золедроновой кислотой позволяют снизить риск летального исхода на 59% у пациентов с раком предстательной железы (ОР 0,41; 95% ДИ 0,29–0,59; $p < 0,0001$), на 57% – при мелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,43; 95% ДИ 0,22–0,83; $p = 0,0116$), на 48% – при раке молочной железы (ОР 0,52; 95% ДИ 0,34–0,78; $p = 0,0017$). Риск скелетных событий на фоне нормализации NTX при раке молочной железы уменьшается на 49% (ОР 0,51; 95% ДИ 0,33–0,78; $p = 0,002$), на 38% – при раке предстательной железы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,39–0,98; $p = 0,0411$) и на 39% – при мелкоклеточном раке легкого и других солидных опухолях (ОР 0,61; 95% ДИ 0,25–1,49; $p = 0,2803$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в клинической практике рекомендовано использование одного маркера костеобразования P1NP и одного маркера костной резорбции СТХ в качестве основных маркеров костного обмена. Оба маркера имеют эталонные значения и стандартизированные методики определения.

При этом маркеры костного ремоделирования обладают важной прогностической и диагностической значимостью для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Вместе с тем требуется проведение крупных много-центровых проспективных исследований, стандартизации и валидации определения маркеров костного метаболизма и верификации единой отрезной точки для индивидуального пациента, что позволит существенно расширить возможности их широкого использования в онкологической практике.



Поступила / Received 12.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2021

Принята в печать / Accepted 05.03.2021

Список литературы

- Santini D., Barni S., Intagliata S., Falcone A., Falcone A., Ferrai F., Galetta D. et al. Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Sci Rep.* 2015;5:18670. doi: 10.1038/srep18670.
- Grávalos C., Rodríguez C., Sabino A., Seguí M.Á., Virizueta J.A., Carmona A. et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1243–1253. doi: 10.1007/s12094-016-1590-1.
- Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464–474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Маркеры костного ремоделирования в клинической практике. *Клиническая медицина.* 2018;96(10):876–884.
- Bhattoa H.P., Cavalier E., Eastell R., Heijboer A.C., Jørgensen N.R., Makris K. et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood. *Clin Chim Acta.* 2021;515:16–20. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.023.
- Bhattoa H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC.* 2018;29(2):117–128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053812/>.
- Belaya Z.E., Iljin A.V., Melnichenko G.A., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Dzeranova L.K., Dedov I.I. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Bonekey Rep.* 2016;5:815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.
- Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
- Vlot M.C., den Heijer M., de Jongh R.T., Vervloet M.G., Lems W.F., de Jonge R., et al. Clinical utility of bone markers in various diseases. *Bone.* 2018;114:215–225. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.011.
- Tuck S.P., Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):568–571. doi: 10.7861/clinmed.20.6.page.
- Zulauf N., Brüggmann D., Groneberg D., Oremek G.M. Expressiveness of Bone Markers in Breast Cancer with Bone Metastases. *Oncology.* 2019;97(4):236–244. doi: 10.1159/000500675.
- Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
- Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garnero P., Griesmacher A. et al.; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
- Hlaing T.T., Compston J.E. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt. 2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Цориев Т.Т., Дзеранова Л.К. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу. *Остеопороз и остеопатия.* 2020;23(2):4–21. doi: 10.14341/osteol2373.
- Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J. et al.; Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1250–1258. doi: 10.1359/JBMR.040512.
- Reginster J.-Y., Gieschke R. Clinical Utility of a Pharmacostatistical Model for Ibandronate in Postmenopausal Osteoporosis. *Curr Drug Metab.* 2006;7(7):827–836. doi: 10.2174/138920006778520624.
- Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1586–1592. doi: 10.1210/jcem.87.4.8415.
- Du W.X., Duan S.F., Chen J.J., Huang J.F., Yin L.M., Tong P.J. Serum bone-specific alkaline phosphatase as a biomarker for osseous metastases in patients with malignant carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014;105:140–143. doi: 10.4103/0973-1482.145842.
- Leeming D.J., Koizumi M., Qvist P., Barkholt V., Zhang C., Henriksen K. et al. Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers. *Biomark Cancer.* 2011;3:15–23. doi: 10.4137/BIC.S6484.
- Zhang Y., Yi M., Cao J., Hou C., Zhou Y., Zhong Y. Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: Meta-analysis. *J Int Med Res.* 2016;44(2):192–200. doi: 10.1177/0300060515600187.
- Huang J., Gu T., Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10147-017-1159-1.
- Saxby H., Mikropoulos C., Boussios S. An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in Metastatic Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):549. doi: 10.3390/diagnostics10080549.
- Clouth A., Oremek G.M. Value of Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide in Women with Breast Cancer with regard to Metastases. *Pathology Res Int.* 2011;2011:853484. doi: 10.4061/2011/853484.
- Lumachi F., Basso S.M., Camozzi V., Tozzoli R., Spaziante R., Ermani M. Bone turnover markers in women with early stage breast cancer who developed bone metastases. A prospective study with multivariate logistic regression analysis of accuracy. *Clin Chim Acta.* 2016;460:227–230. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.005.
- Oremek G., Sauer-Eppel H., Klepzig M. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas. *Anticancer Res.* 2007;27(4A):1961–1962. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649805/>.
- Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. (In Chinese). doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
- Lara P.N., Ely B., Quinn D.I., Mack P.C., Tangen C., Gertz E. et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju013. doi: 10.1093/jnci/dju013.
- Koopmans N., de Jong I.J., Breeuwsma A.J., van der Veer E. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol.* 2007;178(3 Pt. 1):849–853. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.029.
- de la Piedra C., Castro-Errecaborde N.A., Traba M.L., Méndez-Dávila C., García-Moreno C., Rodríguez de Acuña L., Rodríguez-Molina J. Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta.* 2003;331(1–2):45–53. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00081-0.
- Brown J., Rathbone E., Hinsley S., Gregory W., Gossiel F., Marshall H. et al. Associations Between Serum Bone Biomarkers in Early Breast Cancer and Development of Bone Metastasis: Results From the AZURE (BIG01/04) Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):871–879. doi: 10.1093/jnci/djx280.
- Koizumi M., Yonese J., Fukui I., Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int.* 2001;87(4):348–351. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x.
- Dean-Colomb W., Hess K.R., Young E., Gornet T.G., Handy B.C., Moulder S.L. et al. Elevated serum P1NP predicts development of bone metastasis and survival in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):631–636. doi: 10.1007/s10549-012-2374-0.
- Zuo C.T., Yin D.C., Fan H.X., Lin M., Meng Z., Xin G.W. et al. Study on diagnostic value of P1NP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5277–5284. doi: 10.26355/eurrev_201906_18194.

35. Wang Z., Lu Y., Qiao D., Wen X., Zhao H., Yao Y. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in bone metastatic non-small cell lung cancer patients. *J Bone Oncol.* 2015;4(3):85–91. doi: 10.1016/j.jbo.2015.09.003.
36. Liu F., Ke J., Song Y. Application of Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Bone Metastasis in Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2020;23(6):588–598. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e65.
37. Coleman R.E., Major P., Lipton A., Brown J.E., Lee K.A., Smith M. 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;23(22):4925–4935. doi: 10.1200/JCO.2005.06.091.
38. Lipton A., Cook R., Brown J., Body J.J., Smith M., Coleman R. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):217–226. doi: 10.1016/j.clon.2012.11.004.
39. Jensen B.V., Johansen J.S., Skovsgaard T., Brandt J., Teisner B. Extracellular matrix building marked by the N-terminal propeptide of procollagen type I reflect aggressiveness of recurrent breast cancer. *Int J Cancer.* 2002;98(4):582–589. doi: 10.1002/ijc.10187.
40. Lipton A., Chapman J.A., Demers L., Shepherd L.E., Han L., Wilson C.F. et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer: results of NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3605–3610. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5069.
41. Любимова Н.В., Кожарская Г.В., Тимофеев Ю.С., Портной С.М. С-концевой телопептид коллагена 1-го типа – фактор прогноза поражения скелета у больных раком молочной железы. *Молекулярная медицина.* 2014;(4): 31–35. Режим доступа: <https://molmedjournal.ru/ru/molecmed-2014-04-05>.
42. Vallet S., Hoyle N.R., Kyle R.A., Podar K., Pecherstorfer M. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(10):2431–2438. doi: 10.1080/10428194.2017.1421757.
43. Jeon H.L., Oh I.S., Baek Y.H., Yang H., Park J., Hong S., Shin J.Y. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(2):254–263. doi: 10.1007/s00774-019-01052-6.
44. Recine F., Bongiovanni A., Foca F., Mercatali L., Fausti V., Calpona S. et al. BOne HEalth ManagEment in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Italian Osteoncology Center "Real-Life" Experience (BOHEME Study). *J Clin Med.* 2019;8(11):1894. doi: 10.3390/jcm8111894.
45. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб). *Остеопороз и остеопатии.* 2011;14(2):23–26. doi: 10.14341/osteop2011223-26.
46. Голоунина О.О., Беляя Ж.Е. Бисфосфонаты: 50 лет в медицинской практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
47. de la Piedra C., Alcaraz A., Bellmunt J., Meseguer C., Gómez-Caamano A., Ribal M.J. et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid: TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2565–2572. doi: 10.1038/bjc.2013.270.
48. Lein M., Miller K., Wirth M., Weissbach L., May C., Schmidt K. et al. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate.* 2009;69(6):624–632. doi: 10.1002/pros.20917.
49. Aktas B., Kasimir-Bauer S., Lehmann N., Kimmig R., Tewes M. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2013;30(1):441–447. doi: 10.3892/or.2013.2409.
50. Lipton A., Cook R., Saad F., Major P., Garnero P., Terpos E. et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer.* 2008;113(1):193–201. doi: 10.1002/cncr.23529.
51. Lipton A., Smith M.R., Fizazi K., Stopeck A.T., Henry D., Brown J.E. et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Cancer and Bone Metastases Treated with Bone Antiresorptive Agents. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5713–5721. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3086.

References

1. Santini D., Barni S., Intagliata S., Falcone A., Falcone A., Ferrai F., Galetta D. et al. Natural History of Non-Small-Cell Lung Cancer with Bone Metastases. *Sci Rep.* 2015;5:18670. doi: 10.1038/srep18670.
2. Grávalos C., Rodríguez C., Sabino A., Seguí M.A., Virizuela J.A., Carmona A. et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(12):1243–1253. doi: 10.1007/s12094-016-1590-1.
3. Greenblatt M.B., Tsai J.N., Wein M.N. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem.* 2017;63(2):464–474. doi: 10.1373/clinchem.2016.259085.
4. Golounina O.O., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. Markers of bone remodeling in clinical practice. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2018;96(10):876–884. (In Russ.)
5. Bhattoa H.P., Cavalier E., Eastell R., Heijboer A.C., Jørgensen N.R., Makris K. et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β -CTX in blood. *Clin Chim Acta.* 2021;515:16–20. doi: 10.1016/j.cca.2020.12.023.
6. Bhattoa H.P. Laboratory aspects and clinical utility of bone turnover markers. *EJIFCC.* 2018;29(2):117–128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053812/>.
7. Belaya Z.E., Iljin A.V., Melnichenko G.A., Solodovnikov A.G., Rozhinskaya L.Y., Dzeranova L.K., Dedov I.I. Diagnostic performance of osteocalcin measurements in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Bonekey Rep.* 2016;5:815. doi: 10.1038/bonekey.2016.42.
8. Whyte M.P. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. doi: 10.1038/nrendo.2016.14.
9. Vlot M.C., den Heijer M., de Jongh R.T., Vervloet M.G., Lems W.F., de Jonge R., et al. Clinical utility of bone markers in various diseases. *Bone.* 2018;114:215–225. doi: 10.1016/j.bone.2018.06.011.
10. Tuck S.P., Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):568–571. doi: 10.7861/clinmed.20.6.page.
11. Zulauf N., Brüggmann D., Groneberg D., Oremek G.M. Expressiveness of Bone Markers in Breast Cancer with Bone Metastases. *Oncology.* 2019;97(4):236–244. doi: 10.1159/000500675.
12. Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
13. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Foldes A.J., Garnero P., Griesmacher A. et al.; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391–420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
14. Hlaing T.T., Compston J.E. Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem.* 2014;51(Pt. 2):189–202. doi: 10.1177/0004563213515190.
15. Grebennikova T.A., Belaya Z.E., Melnichenko G.A., Rozhinskaya L.Y., Tsoirev T.T., Dzeranova L.K. et al. Summary of the Draft Federal Clinical Guidelines for Osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):4–21. (In Russ.) doi: 10.14341/osteop12373.
16. Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J. et al.; Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2014;29(8):1250–1258. doi: 10.1359/JBMR.040512.
17. Reginster J.-Y., Gieschke R. Clinical Utility of a Pharmacostatistical Model for Ibandronate in Postmenopausal Osteoporosis. *Curr Drug Metab.* 2006;7(7):827–836. doi: 10.2174/138920006778520624.
18. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1586–1592. doi: 10.1210/jcem.87.4.8415.
19. Du W.X., Duan S.F., Chen J.J., Huang J.F., Yin L.M., Tong P.J. Serum bone-specific alkaline phosphatase as a biomarker for osseous metastases in patients with malignant carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014;1(05):140–143. doi: 10.4103/0973-1482.145842.
20. Leeming D.J., Koizumi M., Qvist P., Barkholt V., Zhang C., Henriksen K. et al. Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers. *Biomark Cancer.* 2011;3:15–23. doi: 10.4137/BIC.56484.
21. Zhang Y., Yi M., Cao J., Hou C., Zhou Y., Zhong Y. Serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen for the diagnosis of bone metastases from solid tumours in the Chinese population: Meta-analysis. *J Int Med Res.* 2016;44(2):192–200. doi: 10.1177/0300060515600187.
22. Huang J., Gu T., Ying J. A meta-analysis survey of appropriate bone turnover markers in the detection of bone metastasis in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(6):1015–1025. doi: 10.1007/s10147-017-1159-1.
23. Saxby H., Mikropoulos C., Boussios S. An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in Metastatic Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):549. doi: 10.3390/diagnostics10080549.

24. Clouth A., Oremek G.M. Value of Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide in Women with Breast Cancer with regard to Metastases. *Patholog Res Int.* 2011;2011:853484. doi: 10.4061/2011/853484.
25. Lumachi F., Basso S.M., Camozzi V., Tozzoli R., Spaziente R., Ermani M. Bone turnover markers in women with early stage breast cancer who developed bone metastases. A prospective study with multivariate logistic regression analysis of accuracy. *Clin Chim Acta.* 2016;460:227–230. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.005.
26. Oremek G., Sauer-Eppel H., Klepzig M. Total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (total P1NP) as a bone metastasis marker in gynecological carcinomas. *Anticancer Res.* 2007;27(4A):1961–1962. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649805/>.
27. Meng C., Tang C., Liang J. Progress of Biomarkers in Diagnosis of Bone Metastases of Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2018;21(8):615–619. (In Chinese). doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.07.
28. Lara P.N., Ely B., Quinn D.I., Mack P.C., Tangen C., Gertz E. et al. Serum biomarkers of bone metabolism in castration-resistant prostate cancer patients with skeletal metastases: results from SWOG 0421. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4):dju013. doi: 10.1093/jnci/dju013.
29. Koopmans N., de Jong I.J., Breeuwsma A.J., van der Veer E. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol.* 2007;178(3 Pt. 1):849–853. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.029.
30. de la Piedra C., Castro-Errecaborde N.A., Traba M.L., Méndez-Dávila C., García-Moreno C., Rodríguez de Acuña L., Rodríguez-Molina J. Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta.* 2003;331(1–2):45–53. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00081-0.
31. Brown J., Rathbone E., Hinsley S., Gregory W., Gossiel F., Marshall H. et al. Associations Between Serum Bone Biomarkers in Early Breast Cancer and Development of Bone Metastasis: Results From the AZURE (BIG01/04) Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(8):871–879. doi: 10.1093/jnci/djx280.
32. Koizumi M., Yonese J., Fukui I., Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int.* 2001;87(4):348–351. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x.
33. Dean-Colomb W., Hess K.R., Young E., Gornet T.G., Handy B.C., Moulder S.L. et al. Elevated serum P1NP predicts development of bone metastasis and survival in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):631–636. doi: 10.1007/s10549-012-2374-0.
34. Zuo C.T., Yin D.C., Fan H.X., Lin M., Meng Z., Xin G.W. et al. Study on diagnostic value of P1NP and β -CTX in bone metastasis of patients with breast cancer and the correlation between them. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5277–5284. doi: 10.26355/eurrev_201906_18194.
35. Wang Z., Lu Y., Qiao D., Wen X., Zhao H., Yao Y. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in bone metastatic non-small cell lung cancer patients. *J Bone Oncol.* 2015;4(3):85–91. doi: 10.1016/j.jbo.2015.09.003.
36. Liu F., Ke J., Song Y. Application of Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Bone Metastasis in Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2020;23(6):588–598. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e65.
37. Coleman R.E., Major P., Lipton A., Brown J.E., Lee K.A., Smith M. 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;23(22):4925–4935. doi: 10.1200/JCO.2005.06.091.
38. Lipton A., Cook R., Brown J., Body J.J., Smith M., Coleman R. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):217–226. doi: 10.1016/j.clon.2012.11.004.
39. Jensen B.V., Johansen J.S., Skovsgaard T., Brandt J., Teisner B. Extracellular matrix building marked by the N-terminal propeptide of procollagen type I reflect aggressiveness of recurrent breast cancer. *Int J Cancer.* 2002;98(4):582–589. doi: 10.1002/ijc.10187.
40. Lipton A., Chapman J.A., Demers L., Shepherd L.E., Han L., Wilson C.F. et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer: results of NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3605–3610. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5069.
41. Lyubimova N.V., Kozharskaya G.V., Timofeev Yu.S., Portnoy S.M. C-terminal telopeptide of type I collagen – prognostic factor of skeletal metastases in breast cancer patients. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine.* 2014;(4):31–35. (In Russ.) Available at: <https://molmedjournal.ru/molmed-2014-04-05>.
42. Vallet S., Hoyle N.R., Kyle R.A., Podar K., Pecherstorfer M. A role for bone turnover markers β -CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(10):2431–2438. doi: 10.1080/10428194.2017.1421757.
43. Jeon H.L., Oh I.S., Baek Y.H., Yang H., Park J., Hong S., Shin J.Y. Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(2):254–263. doi: 10.1007/s00774-019-01052-6.
44. Recine F., Bongiovanni A., Foca F., Mercatali L., Fausti V., Calpona S. et al. BOne HEalth ManagEment in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Italian Osteoncology Center “Real-Life” Experience (BOHEME Study). *J Clin Med.* 2019;8(11):1894. doi: 10.3390/jcm8111894.
45. Belaya Z.E., Rozhinskaya L.Y. New directions in the therapy of osteoporosis: anti-RANKL human monoclonal antibodies (denosumab). *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases.* 2011;14(2):23–26. (In Russ.) doi: 10.14341/oste02011223-26.
46. Golounina O.O., Belaya Z.E. Bisphosphonates: 50 years in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2020;22(4):66–73. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2020.4.200102.
47. de la Piedra C., Alcaraz A., Bellmunt J., Meseguer C., Gómez-Caamano A., Ribal M.J. et al. Usefulness of bone turnover markers as predictors of mortality risk, disease progression and skeletal-related events appearance in patients with prostate cancer with bone metastases following treatment with zoledronic acid: TUGAMO study. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2565–2572. doi: 10.1038/bjc.2013.270.
48. Lein M., Miller K., Wirth M., Weissbach L., May C., Schmidt K. et al. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *Prostate.* 2009;69(6):624–632. doi: 10.1002/pros.20917.
49. Aktas B., Kasimir-Bauer S., Lehmann N., Kimmig R., Tewes M. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* 2013;30(1):441–447. doi: 10.3892/or.2013.2409.
50. Lipton A., Cook R., Saad F., Major P., Garnero P., Terpos E. et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer.* 2008;113(1):193–201. doi: 10.1002/cncr.23529.
51. Lipton A., Smith M.R., Fizazi K., Stopeck A.T., Henry D., Brown J.E. et al. Changes in Bone Turnover Marker Levels and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Cancer and Bone Metastases Treated with Bone Antiresorptive Agents. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5713–5721. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3086.

Информация об авторах:

Голоунина Ольга Олеговна, студент 4-го курса Центра инновационных образовательных программ «Международная школа «Медицина будущего», Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 7793-2123; olga.golounina@mail.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; SPIN-код: 4746-7173; jannabelaya@gmail.com

Information about the authors:

Olga O. Golounina, 4-year Medical Student, International School «Medicine of the Future» Center for Innovative Educational Programs Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; olga.golounina@mail.ru
Zhanna E. Belaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neuroendocrinology and Bone Disease, Professor of Department of Endocrinology, Institute of Further Professional Education, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; jannabelaya@gmail.com