

# EVALUACIÓN DE TELOPÉPTIDO C DEL COLÁGENO TIPO I EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

MALYS DEL CARMEN VILERA SILVA, NELSON GUEDEZ, MARÍA CORRENTI

INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA ONCOLOGÍA, UCV CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO "DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO"

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El cáncer de mama es la malignidad más común en mujeres, se considera que alrededor del 90 % de ellas mueren con metástasis; siendo la metástasis ósea la más frecuente. **MÉTODO:** Estudio de seguimiento se determinó los niveles séricos de telopéptido C del colágeno tipo I en 60 pacientes con cáncer de mama y 30 controles sanos por electroquimioluminiscencia, para evaluar su expresión como marcador pronóstico de metástasis ósea. **RESULTADOS:** Los niveles séricos del telopéptido C fueron más elevados en las pacientes que desarrollaron metástasis comparado con las pacientes sin metástasis; se observó diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos y controles sanos ( $P < 0,05$ ). A medida que transcurría el tiempo, los niveles del telopéptido C aumentaban y la supervivencia global disminuía. El 68,97 % de las pacientes desarrollaron metástasis ósea exclusivamente, el 27,58 % metástasis combinada y 3,45 % metástasis pulmonar; observándose niveles más elevados del telopéptido C en metástasis combinada. El 87,8 % de las pacientes desarrollaron tumor ductal infiltrante, y 12,2 % lobulillar; más del 50 % de los tumores eran grado histológico y nuclear II. Se encontró una correlación positiva entre los niveles séricos del telopéptido C y tamaño del tumor ( $r = 0,32$ ,  $P = 0,02$ ). **CONCLUSIONES:** Los resultados obtenidos permiten señalar que existe una correlación directa entre el nivel sérico del telopéptido C y la presencia de metástasis ósea; por lo cual este marcador puede tener utilidad pronóstica para la metástasis ósea en pacientes con cáncer de mama.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, metástasis, ósea, pronóstico, colágeno, electroquimioluminiscencia.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** Breast cancer is the most common malignity among women, is considered that around 90 % of them die of metastasis; being the most frequent bone metastasis. **METHOD:** This follow up study, we determined serum levels C- telopeptides of type I collagen in 60 patients with breast cancer and 30 safe controls by electrochemioluminiscense evaluate the significance of C- telopeptides of type I collagen as marker bone metastasis. **RESULTS:** We found C- telopeptides level was the highest on breast cancer patients developed bone metastasis with respect to patients did not. There was statistically significant difference between both groups ( $P > 0,05$ ); we observed that as time passed; the C- telopeptides levels increased the global surviving decreased. We found that 68.97 % patients developed bone metastasis exclusively, 27.58 % combined metastasis and 3.45 % lung metastasis; being observed the highest levels C- telopeptides on patients that developed combined metastasis. We found 87.8 % of patients had tumour type infiltrating duct, 12 % tumor lobulellar type; nuclear and histological type tumours was represented in more than 50 % mainly by type II. **CONCLUSION:** We found positive correlation between the levels of serum of C- telopeptides and tumour size ( $r = 0.32$ ,  $P = 0.02$ ). The results obtained allow us to say that there is a straight correlation between the levels of serum of C- telopeptides and the presence of bone metastasis; thus, C- telopeptides can be used as a prognosis marker to bone metastasis on breast cancer patients.

**KEYWORDS:** Breast, cancer, bone, metastasis, prognosis, electrochemioluminiscense.

---

Recibido: 19/06/2008 Revisado: 21/10/2008  
Aceptado para publicación: 08/12/2008

---

---

Correspondencia: Dra. María Correnti. Laboratorio de Genética Molecular  
Instituto de Oncología y Hematología MPPS. Telf: 58-212-6050647 E-mail: [mcorrentip@yahoo.com](mailto:mcorrentip@yahoo.com)

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer es la malignidad más común en mujeres, en donde aproximadamente 300 000 de ellas mueren en el mundo cada año. Su incidencia se incrementa con la edad, desde la época menstrual tras la menopausia el riesgo continúa aumentando. En Venezuela, se diagnostican cada día 9 casos de cáncer de mama, según cifras del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Entre 8 % y 9 % de las mujeres desarrollan cáncer de mama, según estadísticas internacionales La cifra lo convierte en uno de los tipos de carcinomas más frecuentes entre la población femenina.

El grupo de mayor prevalencia está entre los 55 - 65 años; sin embargo, en los últimos años ha aumentado su incidencia en mujeres jóvenes, en donde, el 10 % de los tumores se diagnostican en mujeres menores de 40 años. Existe un alto porcentaje de mujeres que desarrollan cáncer de mama <sup>(1)</sup>.

Inicialmente, la neoplasia crece, aumenta de tamaño, invadiendo sólo las estructuras adyacentes, sin diseminarse a zonas alejadas del tumor original. La falta de cohesión entre las células tumorales ayuda a explicar la tendencia de los cánceres a propagarse e introducirse en tejidos normales adyacentes al foco patológico primario.

Una vez que se produjo el desprendimiento y la invasión, ya sea de una vía linfática o hematológica, la célula cancerosa viaja siguiendo el flujo venoso que drena el sitio, hasta alojarse en un órgano, donde dará origen a otros tumores (metástasis). La tasa de crecimiento del tumor es constante desde el inicio, y se estima una media de 5 años hasta que el tumor se hace palpable. Los lugares preferidos de metástasis son: hígado, pulmón, hueso, riñón y cerebro <sup>(2)</sup>. Los pacientes con cáncer de pulmón, mama y próstata tienen un 85 % de probabilidad de desarrollar metástasis ósea; mientras que los pacientes con cáncer de

riñón, tiroides, endometrio, cabeza y cuello, sólo tienen un 20 % de probabilidad de desarrollarla. Otros tumores, como cáncer de recto, estómago o esófago, melanomas, y los carcinoides también producen metástasis ósea, aunque con menor frecuencia <sup>(3)</sup>.

En los huesos, las metástasis son más frecuentes que los tumores primarios en una relación de 25:1. Los huesos en los que con mayor frecuencia se asientan las metástasis son: vértebras, costillas, cráneo, fémur y la pelvis. Aunque a veces son únicas, lo más común es que aparezcan en múltiples lugares <sup>(2)</sup>. La metástasis ósea causa complicaciones que incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, síndrome de compresión nerviosa, hipercalcemia, y desmejora de la calidad de vida del paciente <sup>(4,5)</sup>.

Un aspecto característico de muchos tipos de cáncer es su habilidad de metastatizar el esqueleto, esto es asociado con morbilidad y mortalidad aumentada, por lo que es importante detectar la metástasis tempranamente para iniciar una terapia. El diagnóstico de metástasis ósea es usualmente llevado a cabo a través del gammagrama óseo; sin embargo, esta técnica es invasiva y no sensible para la detección temprana de metástasis. Los marcadores bioquímicos de recambio óseo no son invasivos, y pueden proveer una medida más sensible de invasión metastásica ósea, aunque estos marcadores de recambio óseo no han sido exhaustivamente evaluados para tal papel clínico <sup>(2-6)</sup>.

El tejido óseo está formado en su mayor parte por la llamada sustancia osteoide, que se compone a su vez de una matriz proteica y un componente mineral; y entre el 2 % - 5 % del volumen del hueso está formado por células óseas (osteoblastos y osteoclastos) <sup>(1)</sup>. La fase mineral del hueso está formada fundamentalmente por cristales de hidroxapatita (98 % de calcio, fósforo y carbonato) <sup>(7-9)</sup>.

El componente principal de la matriz proteica es el colágeno tipo I (90 %), el resto de las proteínas que componen la matriz son del

tipo no colágeno, entre ellas; la osteocalcina, sialoproteína ósea, osteopontina, fibronectina, a las cuales se les consideran que cumplen diversas funciones, entre ellas la quimiotáctica para los osteoclastos, y la estimulación de los osteoblastos <sup>(7-10)</sup>.

Durante la degradación del colágeno tipo I, ocurre el clivaje del telopéptido (extremo de la molécula de colágeno) lo que da origen al CTx (telopéptido carboxilo-terminal) y NTx (telopéptido amino-terminal); que son fragmentos de enlace cruzado del colágeno tipo I, los cuales son liberados durante la degradación ósea <sup>(11)</sup>.

Mediante la determinación de un marcador de resorción ósea se puede establecer la actividad de recambio óseo; si la resorción ósea aumenta por causas fisiológicas (vejez), o patológicas (osteoporosis), ocurre la degradación del colágeno tipo I, con su consecuente aumento del nivel de péptidos de colágeno en la sangre. Después de la degradación del colágeno sus productos son liberados dentro de la circulación, siendo eventualmente excretadas en la orina <sup>(12,13)</sup>.

Se han observado altos niveles séricos de los telopéptidos- C terminales del colágeno tipo I en pacientes con resorción ósea aumentada por enfermedades como la osteoporosis, en donde el nivel sérico se normaliza con un tratamiento inhibitorio de la resorción ósea (bifosfonatos, hormono terapia), lo cual puede ser monitoreado a través de la medición de este marcador <sup>(14-18)</sup>.

La determinación de los telopéptidos- C terminales (comercialmente denominados  *$\beta$ -crosslaps*), se señala como un marcador de resorción ósea sensible y específico para la evaluación de enfermedades óseas, tales como la osteoporosis, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget y malignidades que involucran al hueso.

Hoy la mayoría de los marcadores de resorción ósea son procedentes de la degradación del colágeno; por lo que se han ido desarrollando

métodos que evalúen los productos de la degradación de la cadena  $\alpha$ 1 del telopéptido-C del colágeno tipo I humano (CTx); también los marcadores de recambio óseo permiten predecir la tasa de pérdida ósea posmenopáusica, en la definición del riesgo de fracturas óseas osteoporóticas, en decisiones y seguimiento terapéutico <sup>(19)</sup>.

Este estudio se realizó para evaluar la expresión de telopéptido -C del colágeno tipo I como marcador pronóstico de metástasis ósea en pacientes con cáncer de mama.

## MÉTODOS

Estudio de tipo clínico, analítico, prospectivo y abierto con grupo control.

### SELECCIÓN DE LA MUESTRA

#### PACIENTES

Se estudiaron 60 pacientes del género femenino premenopáusicas, mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama, premenopáusicas, sin tratamiento, sin metástasis; se les realizó el examen físico, mamografía, gammagrama óseo, radiografía de tórax, tomografía axial computarizada, resonancia magnética, CA 15-3; pacientes que asistieron a la consulta de oncología del Instituto de Oncología y Hematología del Ministerio del Poder Popular para la Salud - UCV, durante el período comprendido entre febrero 2000 y noviembre 2004.

Se les tomó una muestra de sangre en horas de la mañana y en ayunas, para determinar los niveles séricos de telopéptido- C del colágeno tipo I.

A los 6 meses, luego de iniciado el tratamiento se les tomó una muestra de sangre para la determinación de telopéptido- C del colágeno

tipo I.

Posterior al desarrollo de la metástasis ósea (confirmada a través del examen físico, el gammagrama óseo, radiografía axial computarizada, resonancia magnética), se le procedió a tomar una muestra de sangre en ayunas y en horas de la mañana, para la determinación sérica de telopéptido- C del colágeno tipo I.

Los datos de la biopsia fueron tomados de la historia clínica de las pacientes.

### CONTROLES

Se estudiaron 30 controles sanos del género femenino, premenopáusicas, mayores de 18 años, que no presentaban antecedentes de lesiones óseas (verificadas a través el interrogatorio médico y la densitometría ósea).

Se les realizó una toma de muestra de sangre en horas de la mañana y en ayunas para la determinación de telopéptido- C del colágeno tipo I.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del género femenino mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, sin metástasis ósea, sin lesión ósea, y premenopáusicas.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedad ósea metabólica (osteoporosis, hipertiroidismo), artritis reumatoide, embarazadas y menopáusicas.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los sujetos del estudio expresaron por escrito su consentimiento de participar en el protocolo de estudio, se llenaron fichas de recolección de datos personales y de laboratorio de los pacientes, el comité de ética del I.O.H. aprobó la realización del protocolo de estudio.

### REACTIVOS

*Kits de  $\beta$ -Crosslaps/ Serum. Elecsys®* 11972308 122. Lote: 173 350-02, para 100 determinaciones.

### EQUIPOS

*Elecsys* Sistemas 1010 para realizar la determinación sérica de telopéptido- C del colágeno tipo I- Laboratorios CIENVAR.

### MUESTRA

Se recolectó 5 mL de sangre total en un tubo sin aditivo, después de la retracción del coágulo se centrifuga a 2500 rpm por 10 minutos, el suero se almacena a 70° C hasta su procesamiento. Las muestras se procesaron en Laboratorios CIENVAR; Laboratorio de Genética Molecular-I.O.H.

### DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE TELOPÉPTIDO- C DEL COLÁGENO TIPO I

#### FUNDAMENTO DE LA TÉCNICA

El  $\beta$ -crosslaps/suero ( $\beta$ -CTx en suero) es un test inmunológico *in vitro*, para la determinación cuantitativa de los productos de degradación del colágeno tipo I en suero y plasma humano; con objeto de evaluar la resorción ósea, en esta prueba se determina la octava secuencia de aminoácidos que se encuentra en el telopéptido del colágeno tipo I; por electro quimioluminiscencia (ensayo tipo sándwich) en donde, esta secuencia va a ser detectada a través de dos anticuerpos monoclonales uno biotinilado, y el otro anticuerpo marcado con rutenio para generar la luz que va a ser detectada por el lector.

#### PROCEDIMIENTO DE LA TÉCNICA

- 1ª incubación: se incuban 50 uL de la muestra con un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-telopéptido - C del colágeno tipo I.

- 2ª incubación: tras la adición de un anticuerpo monoclonal anti-telopéptido -C del colágeno tipo I marcado con el complejo de rutenio, se forma un complejo sándwich que se fija a la fase sólida debido a las micro partículas recubiertas con estreptavidina por la interacción de ésta con la biotina.
- La mezcla de reacción se traslada a la celda de lectura donde, por magnetismo, las micro partículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados son eliminados. Al aplicar una corriente eléctrica definida se induce la emisión quimioluminiscente medida por un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por una calibración de dos puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo específica del analizador.
- El analizador calcula automáticamente la concentración del analito de cada muestra en (ng/mL o pg/mL).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon los estadísticos descriptivos para cada variable. Se utilizaron pruebas paramétricas de t- de Student, y no paramétricas de U-Mann Whitney para estudiar las diferencias entre los diversos grupos, considerándose  $P < 0,05$  para valores estadísticamente significativos.

La rho de Spearman y la correlación de Pearson, se utilizaron para estudiar la influencia de una variable sobre otra.

Los análisis de sobrevida se realizaron por Kaplan- Meir, considerándose el valor como estadísticamente significativo cuando  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se encontró el siguiente rango y media de edades en las pacientes con cáncer de mama

y los controles sanos: pacientes entre 29 y 45 años con una media de 41,3, controles sanos rango entre 30 y 42 con una media de 39,7. Al evaluar la concentración sérica de telopéptido -C del colágeno tipo I entre las pacientes con cáncer de mama y el grupo control para el tiempo cero, se observó que los niveles basales del telopéptido- C fueron ligeramente más elevados para las pacientes con cáncer de mama cuando se comparó con los controles sanos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). Asimismo, se observó que la concentración sérica de telopéptido -C, fue más elevada en las pacientes con cáncer de mama a los 6 meses de evolución de la enfermedad cuando se comparó con los controles sanos, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ); este mismo hallazgo fue encontrado en las pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea y sin metástasis ósea a los 2 o más años de progresión de la enfermedad cuando se compararon con los controles sanos. En el análisis de la concentración sérica de telopéptido- C entre las pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea y sin metástasis ósea no se observó diferencia estadísticamente significativa en los niveles del telopéptido- C, a pesar que los valores del telopéptido -C fueron más elevados en las pacientes que desarrollaron metástasis. Se observó que la probabilidad de sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama era de un 0,9667 (96,6 %) al 1º año de evolución de la enfermedad, seguida por un 0,8819 (88,1 %) en el 2º año, un 0,7349 (73,4 %) para el 3º año, y de 0,5567 (55,6 %) para el 4º año de evolución de la enfermedad.

Al evaluar la concentración sérica de telopéptido- C del colágeno tipo I con la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama se pudo observar que la concentración sérica del telopéptido- C fue más elevada al inicio de la enfermedad cuando se comparó con los controles sanos, y dicha concentración sigue aumentando a medida que evoluciona la misma. A partir de los 2 años se observó una elevación pronunciada

de este marcador, en donde la mayoría de las pacientes habían desarrollado la metástasis; el cual sigue en aumento aún después de los 3 años de evolución de la enfermedad. Por otro lado, se observó que la supervivencia global disminuye a medida que transcurre el tiempo mientras que el telopéptido -C va en aumento.

Con respecto al desarrollo de metástasis en las pacientes con cáncer de mama se observó que el mayor porcentaje fue de tipo ósea 68,97 % (20/29), seguida de metástasis combinada (ósea + pulmón) 17,24 % (5/29), y (ósea+ hepática) 10,34 % (3/29), y 01 caso de metástasis extra ósea (pulmón) que correspondió a un 3,45 % (1/29),

Cuando se comparó la concentración sérica de telopéptido- C del colágeno tipo I entre las pacientes con cáncer de mama y los controles sanos, se observó que los niveles del telopéptido- C fueron más elevadas en las pacientes que desarrollaron metástasis combinada, seguido por las que desarrollaron metástasis ósea exclusivamente, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, pero sí cuando se compararon con los controles sanos ( $P < 0,05$ ), mientras que el paciente con metástasis extra ósea presentó un valor del telopéptido- C muy bajo comparado con los otros tipos de metástasis, (0,071 ng/ mL).

En relación al análisis histológico de las biopsias de pacientes con cáncer de mama, se observó que el 87,8 % (53/60) de las pacientes desarrollaron tumor tipo histológico ductal infiltrante (considerado como el menos agresivo), mientras el 12,2 % (7/60) desarrollaron tumor tipo histológico lobulillar (más agresivo).

Se observó que el grado histológico encontrado con mayor frecuencia en las pacientes con cáncer de mama fue el grado II (moderadamente diferenciado) en un 54 % (32/60), seguido del grado III (pobrementemente diferenciado) en un 30 % (18/60), siendo ambos grados histológico los que generalmente son encontrados en aquellos tumores más agresivos; mientras que, el grado

I (bien diferenciado) fue encontrado en un 16 % (10/60) de estas pacientes.

Se observó que un mayor número de pacientes con cáncer de mama era grado nuclear II (moderadamente diferenciado) en un 60 % (36/60) de las pacientes, seguido por el grado nuclear III (pobrementemente diferenciado) en un 31 % (19/60), y luego por el grado nuclear I (bien diferenciado) en un 9 % (5/60).

En relación al tamaño del tumor en las pacientes con cáncer de mama de este estudio se encontró que T3 representó un 43,75 % (26/60), seguido T2 28,12 % (17/60), T4 18,76 % (11/60), y T1 9,37 % (6/60), o sea que cuando se diagnostica la presencia de un tumor ya tiene un tamaño considerablemente detectable.

Se observó que existe una correlación positiva entre la concentración sérica de telopéptido- C del colágeno tipo I y el tamaño del tumor encontrándose una diferencia estadísticamente significativa, ( $r=0,32$ ,  $P=0,02$ ).

## DISCUSIÓN

El telopéptido-C es producto de la fragmentación del colágeno tipo I durante la fase de resorción de la matriz ósea, es liberado a la sangre y luego sufre un proceso de metabolización y excreción renal; por lo que se considera que sus niveles elevados guarda relación con el grado de resorción ósea <sup>(20)</sup>.

En esta investigación se encontró que las pacientes con cáncer de mama premenopáusicas tenían concentración sérica más elevada de telopéptido- C del colágeno tipo I comparado con los controles sanos, sugiriendo que éste se va elevando a medida que transcurre el tiempo alcanzando un mayor nivel a los 2 o más años, cuando en la mayoría de las pacientes se ha desarrollado la metástasis. Además, se encontró que los niveles de este marcador fueron más elevados en las pacientes que desarrollaron metástasis ósea en comparación con aquellas

que no la desarrollaron; aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Estos hallazgos coinciden con el trabajo realizado por Paul A Cloos y col., a pesar que sus estudios fueron realizados en orina, encontraron niveles más elevados del telopéptido- C en pacientes con cáncer de mama metastáticos comparado con los controles sanos pre y posmenopáusicas, y en pacientes sin metástasis ósea<sup>(18)</sup>.

En el análisis de la curva de supervivencia global se observó que, a medida que transcurre el tiempo, la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama va disminuyendo, observándose hasta un 55,6 % de probabilidad de supervivencia para el 4<sup>o</sup> año de evolución de la enfermedad; por otro lado, al comparar los niveles séricos del telopéptido- C y la supervivencia global, se observó que en el transcurso del tiempo el telopéptido- C iba en aumento, mientras que la supervivencia global disminuye, lo que sugiere que el mismo puede ser considerado de valor pronóstico, indicando que las pacientes con cáncer de mama quienes a partir del 2<sup>o</sup> año desarrollaron la metástasis con valores elevados del telopéptido- C. Por otro lado, las pacientes con cáncer de mama tenían un valor basal de telopéptido- C más elevado que los controles sanos, por lo que es un marcador que se eleva al inicio de la enfermedad, notándose que esa elevación continúa a través del tiempo.

En otros estudios, se han descrito valores elevados de telopéptido- C del colágeno tipo I ( $\beta$ -crosslaps) en pacientes con hemodiálisis; al igual que en pacientes que se complican con osteodistrofia renal, lo cual conduce a un incremento en la tasa de fracturas, morbilidad y mortalidad; además de incrementarse este marcador, también se aumentaron los niveles de piridolina, deoxipiridolina, fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina, lo cual está en correlación con la densidad mineral ósea; esto sugiere que este marcador permitiría detectar tempranamente alteraciones ósea por insuficiencia renal, y tomar medidas preventivas para evitar el daño

óseo; y una vez instalada la osteodistrofia renal determinar el aumento del remodelo óseo, lo cual sería sumamente útil para identificar pacientes que requieren biopsia, aunque esto requiere de más estudios que puedan relacionar ambas metodologías; sin embargo, se puede ir considerando la determinación del  $\beta$ -crosslaps como un marcador de resorción ósea de mayor sensibilidad y especificidad comparado con otros marcadores ya estudiados<sup>(22-24)</sup>.

Trabajos de Martin Bonde y col., observaron niveles urinarios más elevados de telopéptido- C del colágeno tipo I en pacientes posmenopáusicas, lo cual estaría indicando que el estado menopáusico es un reflejo del aumento en la excreción de los productos de degradación del colágeno tipo I, lo que permitiría señalar que este marcador refleja cambios ocurridos en la resorción ósea<sup>(10,13,22)</sup>.

El recambio óseo está incrementado en mujeres posmenopáusicas comparado con mujeres premenopáusicas dado en primer lugar por una deficiencia de estrógenos<sup>(24)</sup>.

Se ha encontrado que defectos en la formación de entrecruzamiento del telopéptido, y la organización del colágeno en los tumores primarios, han sido ligados a metástasis y a la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ovario<sup>(24)</sup>.

En el presente trabajo, el mayor porcentaje de metástasis desarrollada en estas pacientes fue de tipo ósea en un 68,97 %, seguida por la combinada (ósea+pulmón; ósea+hepática) con un 27,58 % y por último la extra-ósea (pulmón) con un 3,45 %; lo que estaría considerando que la metástasis ósea es la desarrollada con mayor frecuencia en las pacientes con cáncer de mama. Cabe destacar que, fueron aquellas pacientes con metástasis combinadas las que tuvieron valores más elevados del telopéptido- C, seguido de las pacientes con metástasis ósea comparado estos hallazgos con los controles sanos, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama tenían un tumor T<sub>3</sub> (+ 5 cm) y T<sub>4</sub> (cualquier tamaño con infiltración profunda o fijación a piel) lo que correspondió a un 71,87 % al momento del diagnóstico de la enfermedad, lo que permite señalar que el diagnóstico se realiza cuando ya el tumor tiene un tamaño considerable o cáncer avanzado. Cuando se realizó la correlación entre la concentración sérica del telopéptido -C y el tamaño del tumor se encontró que existe una correlación directa y estadísticamente significativa entre ambas variables. Podemos concluir en:

1. Los niveles séricos de telopéptido -C del colágeno tipo I son más elevados en los pacientes con cáncer de mama que en los controles sanos.
2. Los niveles séricos de telopéptido- C del colágeno tipo I presentan una tendencia a valores más elevados en las pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea comparado con las pacientes con cáncer de mama sin metástasis ósea.
3. El telopéptido- C del colágeno tipo I pudiera ser considerado como un marcador biológico, debido a su elevación cuando el paciente va hacia metástasis ósea.
4. Existe una correlación positiva entre el tamaño del tumor y la concentración sérica de telopéptido -C del colágeno tipo I.
5. Los niveles de telopéptido -C del colágeno tipo I creciente se relacionan con la disminución de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama.
6. La metástasis más frecuente en pacientes con cáncer de mama fue la metástasis ósea seguida por la metástasis combinada (ósea+pulmón); en donde esta última presentó los más altos valores del telopéptido- C del colágeno tipo I.
7. Los valores basales de telopéptido -C del colágeno tipo I en los controles sanos tuvo una media de 0,185 ng/mL.

Recomendamos realizar la determinación sérica de telopéptido- C del colágeno tipo I con un mayor número de pacientes con cáncer de mama (premenopáusicas y posmenopáusicas) con metástasis ósea y sin metástasis ósea; así como los controles sanos y de esta manera establecer valores de referencia de telopéptido- C del colágeno tipo I en los diferentes grupos.

---



---

## REFERENCIAS

1. Lloret SB M, Aguiar D, Pinar B, Lara J P. Cáncer de mama. *Biocancer*. 2004;1:1-34.
2. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. *Microarray analysis of tumor progression and metastasis*. Filadelfia: Lippincott Raven. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 2005.
3. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Uso de bifosfanatos en las metástasis esqueléticas. *Act Oncol*. 2000;39(4):445-454.
4. Nielsen O, Muro A, Tannock I. Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):509-524.
5. Hiraga T, Hata K, Ikeda F, Kitagaki J, Fujimoto K, Yunaka TO, et al. Preferential inhibition of bone metastases by 5-deoxy-5-fluorouridine and capecitabine in the 4T1/luc mouse breast cancer model. *Oncol Rep*. 2005;14:695-699.
6. Arnaud C. Osteoporosis: Using "bone markers" for diagnosis and monitoring. *Geriatrics*. 1996;51:24-30.
7. Raynal C, Delmas P, Chenu CH. Bone sialoprotein

- stimulates *in vitro* bone resorption. *Endocrinol.* 1996;137(6):2347-2353.
8. Bellahcène K, Castronovo V. Expression of bone matrix proteins in human breast cancer: Potential roles in microcalcification formation and in the genesis of bone metastases. *Bull Cancer.* 1997;84(1):17-24.
  9. Cusida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2447-2450.
  10. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis B J, Christiansen C. Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem.* 1994;40(11):2022-2025.
  11. Fledelius C, Johnsen A, Cloos P, Bonde M, Qvist P. Identification of a  $\beta$ -isomerized aspartyl residue within the c-terminal telopeptide  $\alpha$ 1 chain of type I collagen. Possible relation to aging of bone. *J Bone Miner Res.* 1996;11(Suppl 1)Abstract 113.
  12. Ju H, Leung S, Brown B, Stringer M, Scott L, Scherrer C, et al. Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem.* 1997; 43(9):1570- 1576.
  13. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (crosslaps): Follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:864-868.
  14. Ravn P, Clemmensen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. A 1 year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone.* 1996;19(5):527-533.
  15. Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Quist P, et al. Serum crosslaps one step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from c-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem.* 1998;44(11):2281-2289.
  16. Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjaranson NH, Ravn P, Fledelius C, et al. Clinical evaluation of the serum crosslaps one step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products from type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem.* 1998;44(11):2290-2300.
  17. Rosol T, Capen CH. Biology of disease. Mechanisms of cancer induced hypercalcemia. *Lab Invest.* 1992;67(6):680-693.
  18. Cloos PA, Christgau S, Lyubimova N, Body J, Qvist P, Christiansen C. Breast cancer patients with bone metastase are characterized by increased levels of nonisomerised type I collagen fragments. *Breast Cancer Res.* 2003;5:R103-R104.
  19. Oliveri B, Wittich A, Nadal M, Zeni S. Telopeptido carboxilo terminal de colágeno tipo I ( $\beta$ -CTX) sérico y compromiso óseo en insuficiencia renal crónica. *Medicina.* 2005;65(4).
  20. Maeno Y, Inaba M, Okuno S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Serum concentrations of cross-linked N-telopeptides of type I collagen: New marker for bone resorption in hemodialysis patients. *Clin Chem.* 2005;51(12):2312-2317.
  21. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1060-1065.
  22. Bonde M, Christian F, Per Q, Claus C. Coated-tube radioimmunoassay for C-telopeptides of type I collagen to assess bone resorption. *Clin Chem.* 1996;42(10):1639-1644.
  23. Miller P, Baran D, Bilezikian J, Greenspan S, Lindsay R, Riggs L, et al. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. *J Clin Densitom.* 1999;2(3):323-342.
  24. Demos Z, Awad M, Mckee T, Yannis J, Wang X, Munn L, et al. Lack of telopeptides in fibrillar collagen I promotes the invasion of a metastatic breast tumor cell line. *Cancer Res.* 2005;65(13):5674- 5682.