

Столярова О.Ю.

Национальный институт рака, г. Киев, Украина

## Остеопонтин и остеокальцин при раке легких

For cite: *Bol', sustavy, pozvonochnik. 2017;7(4):167-171. doi: 10.22141/2224-1507.7.4.2017.121228*

**Резюме. Актуальность.** Рак легких (РЛ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и является одной из ведущих причин смерти. Поиск эффективных подходов к оценке течения РЛ с использованием информативных критериев является актуальной задачей современной онкологии. РЛ обычно протекает с повышенным уровнем в крови остеоопонтина (ОР) и остеокальцина (ОС), что имеет прогностическую значимость в рамках выживаемости больных. Сывороточное содержание этих остеоонкомаркеров прямо ассоциируется с наличием у больных метастазов и с высокими темпами прогрессирования заболевания, но эти данные требуют дальнейшего уточнения. **Цель исследования:** оценить клинико-патогенетическую и прогностическую значимость ОР и ОС у больных с разными вариантами течения РЛ. **Материалы и методы.** Обследовано 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (в среднем 58 лет), среди которых было 78 % мужчин и 22 % женщин. Ни один пациент по поводу РЛ ранее не был прооперирован и до обследования не получал радиохимиотерапию. Мелкоклеточный гистологический вариант РЛ установлен у 17 % больных, немелкоклеточный — у 83 %. Иммуноферментным анализом изучали в сыворотке крови показатели ОР, ОС и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). **Результаты.** У больных РЛ возрастают в сыворотке крови показатели онкоостеоассоциированных маркеров ОР и ОС, что наблюдается соответственно в 99 и 98 % случаев. Изменения ОР и ОС связаны с формой заболевания, гистологическим его вариантом, степенью дифференциации, интегральной тяжестью течения РЛ, характером осложнений первичной опухоли и особенностями метастазирования. Высокий уровень маркеров в крови мало влияет на трехлетнюю выживаемость пациентов, а прогнознегативными критериями в отношении течения РЛ являются параметры ОР. Показатели ОР и ОС в крови прямо коррелируют между собой, а содержание ОР, кроме того, имеет позитивные соотношения с таким опухолевым маркером, как VEGF, который относится к стимуляторам неоангиогенеза. Метастатическое поражение скелета и развитие нарушений мозгового кровообращения вследствие последующей радиохимиотерапии прямо связаны с высокой концентрацией в крови ОР, который является фактором риска и других осложнений лечения. **Выводы.** Повышенные уровни ОР и ОС в крови имеют важное клинико-патогенетическое значение при РЛ, а изучение показателей этих остеоонкомаркеров будет способствовать ранней диагностике отдельных признаков заболевания, повышению качества оценки метастазирования в костно-суставной аппарат и прогнозированию возможных осложнений радиохимиотерапии.

**Ключевые слова:** рак; легкие; остеоопонтин; остеокальцин

### Введение

Рак легких (РЛ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости и является одной из ведущих причин смерти [3, 6]. Распространенность РЛ отчасти определяет полиморфизм многих онкоостеоассоциированных генов [15, 16]. Поиск эффективных подходов к оценке течения РЛ с использованием информативных лабораторных параметров является актуальной задачей современной онкологии [5]. Необходима разработка прогностических критериев в отношении разных методов лечения и последующей выживаемости больных РЛ [11, 18, 19].

Необходимо отметить, что поражение костной ткани в виде вторичного остеопороза и метастазов встречается у каждого второго больного РЛ [14]. В этих процессах С. Ostheimer et al. [12] придают особое значение остеоопонтину (ОР) — провоспалительному цитокину (богатому аспарагиновой и глутаминовой кислотами гликопротеину), относящемуся к классу матриксноклеточных белков, который участвует в процессах реконструкции костной ткани [8, 20]. N.V. Vaueг и соавт. [2] в опыте на крысах с экспериментальным РЛ показали, что на первых этапах формирования костной деструкции содержание в крови остеокальцина (ОС)

возрастает, тогда как только более поздние стадии патологического процесса в кости сопровождаются увеличением концентрации ОР.

Рак легких обычно протекает с повышенным уровнем в крови ОР и ОС, что имеет прогностическую значимость в рамках выживаемости больных [13]. Как считают С.Г. Kang и соавт. [7] и Y. Li и соавт. [9], содержание в крови ОР и ОС прямо ассоциируется с наличием у больных метастазов и с высокими темпами прогрессирования РЛ, однако эти данные требуют своего уточнения, а клиническая значимость остеоассоциированных опухолевых маркеров у такой категории пациентов остается изученной недостаточно.

**Целью исследования** стала оценка клинико-патогенетической и прогностической значимости ОР и ОС у больных с разными вариантами течения РЛ.

## Материалы и методы

Обследовано 115 больных РЛ в возрасте от 24 до 80 лет (средний возраст  $57,90 \pm 1,09$  года), среди которых было 78,3 % мужчин и 21,7 % женщин. Ни один пациент не был ранее прооперирован по поводу РЛ и до обследования не получал радиохимиотерапию. Мелкоклеточный гистологический вариант РЛ установлен у 16,5 % от числа больных, немелкоклеточный (аденокарцинома, плоско- и крупноклеточная карцинома) — у 83,5 %. Определяли индекс тяжести опухолевого процесса (IWT) по формуле:  $IWT = \ln[T + N^2 + (SM)^2]$ , где  $\ln$  — десятичный логарифм,  $T$  — международный показатель характера первичной опухоли,  $N$  — международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов,  $SM$  — сумма зон метастазов в отдаленных органах. IWT составил  $3,97 \pm 0,056$  о.е.

С помощью иммуноферментного анализа (ридер PR 2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция) изучали в сыворотке крови показатели ОР, ОС и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). В качестве контроля эти лабораторные параметры изучены у 40 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 62 лет. Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA)

дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения ( $M$ ), их стандартные ошибки ( $m$ ) и отклонения ( $SD$ ), коэффициенты корреляции Пирсона ( $r$ ), критерии множественной регрессии ( $R$ ), дисперсии Брауна — Форсайта ( $D$ ) и Уилкоксона — Рао ( $WR$ ), различий Стьюдента ( $t$ ) и достоверность статистических показателей ( $p$ ).

## Результаты

Если у здоровых людей показатели ОР в крови составили  $22,00 \pm 0,86$  нг/мл, а ОС —  $5,3 \pm 0,4$  нг/мл, то у больных РЛ они оказались выше ( $p < 0,001$ ) соответственно в 1,9 ( $t = 15,05$ ) и 2,7 ( $t = 11,67$ ) раза, составляя  $41,80 \pm 0,72$  и  $14,20 \pm 0,43$  нг/мл соответственно (рис. 1, 2), что установлено в 98,3 и 97,4 % случаев ( $> M + SD$  здоровых).

По данным многофакторного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральное состояние остеоассоциированных опухолевых маркеров влияют форма РЛ ( $WR = 3,18$ ,  $p = 0,04$ ), мелкоклеточный гистологический вариант ( $WR = 2,55$ ,  $p = 0,04$ ), аденокарцинома ( $WR = 2,21$ ,  $p = 0,045$ ), прорастание опухоли в пищевод ( $WR = 3,03$ ,  $p = 0,02$ ) и число костей с метастазами ( $WR = 2,67$ ,  $p = 0,03$ ). По результатам однофакторного анализа Брауна — Форсайта параметры ОР зависят от прорастания опухоли в грудную стенку ( $D = 1,85$ ,  $p = 0,2$ ), метастазирования в лопатки ( $D = 2,19$ ,  $p = 0,003$ ) и плечевые кости ( $D = 1,78$ ,  $p = 0,02$ ), а на концентрацию ОС оказывает воздействие среднее число метастазов в костях на одного больного ( $D = 2,56$ ,  $p = 0,002$ ). Анализ множественной регрессии позволил установить прямую зависимость от количества и характера метастазов уровней и ОР ( $R = +2,07$ ,  $p = 0,04$ ), и ОС ( $R = +4,01$ ,  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Умершие больные с измененным интегральным составом опухолевых остеоассоциированных маркеров в крови (ОР + ОС) мало отличались от остальных обследованных пациентов по продолжительности жизни, которая составляла соответственно  $11,4 \pm 2,8$  и  $12,5 \pm 2,0$  месяца. Вместе с тем на продолжительность жизни дисперсионно влиял уровень в крови ОР

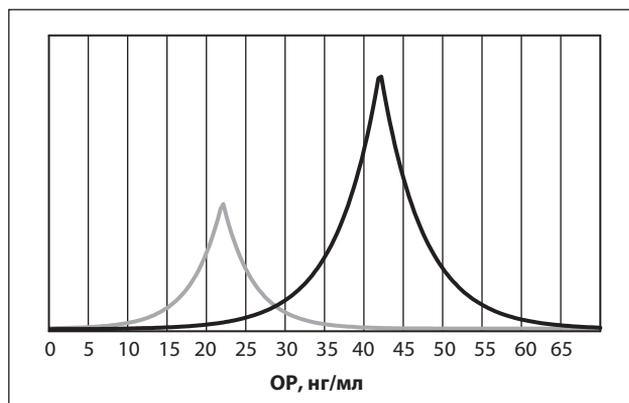


Рисунок 1. Гистограммы Лапласа показателя ОР в крови больных (темная кривая) и здоровых (светлая кривая)

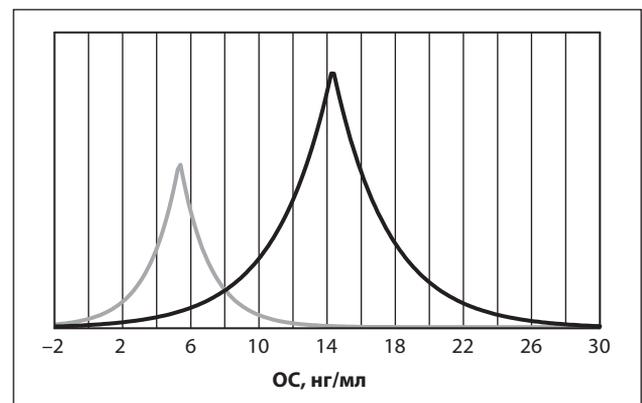


Рисунок 2. Гистограммы Лапласа показателя ОС в крови больных (темная кривая) и здоровых (светлая кривая)

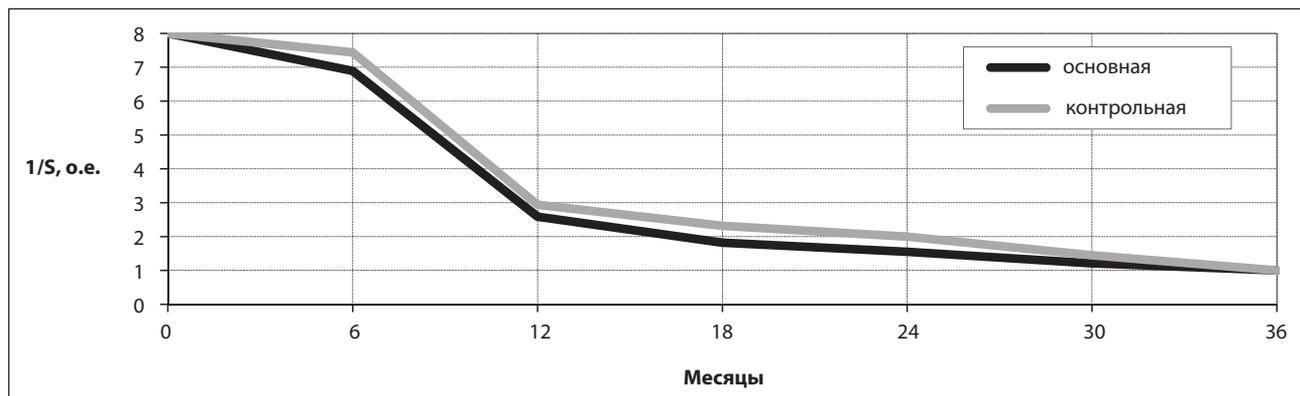


Рисунок 3. Обратные кумулятивные доли 3-летней выживаемости больных РЛ с измененным интегральным уровнем онкоостеомаркеров в крови

( $D = 3,86$ ,  $p = 0,047$ ), с которым также существовала обратная корреляционная связь ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,02$ ). Необходимо отметить (рис. 3), что обратные кумулятивные доли 3-летней выживаемости больных РЛ в группах с измененными и неизменными остеоассоциированными маркерами мало различаются между собой.

С учетом данных вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа сделано заключение, имеющее практическую направленность: показатели в сыворотке крови  $OP > 50$  нг/мл ( $> M + SD$  больных РЛ) являются факторами риска в отношении неблагоприятного течения заболевания. По данным литературы, нарастание остеопонинемии и остеокальцинемии у пациентов, страдающих РЛ, позволяет прогнозировать развитие костных метастазов [1, 13, 17]. Если у больных РЛ без метастазов в скелет уровни  $OP$  и  $OC$  соответственно составили  $40,20 \pm 0,82$  и  $13,40 \pm 0,55$  нг/мл, то эти показатели в подгруппе с костно-суставными метастазами были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, соответственно на 11 ( $t = 22,59$ ) и 15 % ( $t = 20,89$ ). В этой связи негативными признаками в контексте развития костных метастазов при РЛ могут быть показатели в крови  $OP > 50$  нг/мл и  $OC > 20$  нг/мл ( $> M + SD$  больных с метастазами в скелет).

Необходимо отметить, что наряду с  $VEGF$   $OP$  участвует в процессах ракового ангиогенеза, причем оба этих маркера между собой тесно прямо коррелируют,

а одновременное увеличение в организме  $OP$  и  $VEGF$  относится к факторам неблагоприятного течения РЛ [4, 10].  $VEGF$  признан одним из важнейших промоторов ангиогенеза в опухоли легкого, который связывается со специфическими рецепторами и стимулирует формирование кровеносных сосудов, их рост и проницаемость. Экспрессия тканевого  $VEGF$  коррелирует с неблагоприятным прогнозом и высокой частотой рецидивов, причем существует прямая корреляционная связь  $VEGF$  с размерами опухоли [12].

По результатам нашего исследования у здоровых людей контрольной группы содержание  $VEGF$  в крови составило  $90,00 \pm 5,28$  пг/мл, тогда как у больных РЛ —  $511,80 \pm 5,92$  пг/мл ( $t = 35,39$ ,  $p < 0,001$ ). Имели место прямые корреляционные связи  $OP$  и  $OC$  ( $r = +0,21$ ,  $p = 0,02$ ), а также  $OP$  с  $VEGF$  ( $r = +0,24$ ,  $p = 0,01$ ), тогда как соотношения  $VEGF$  и  $OC$  оказались недостоверными (рис. 4, 5).

После исследования онкоостеомаркеров радикальную лучевую терапию (ЛТ) на первичную опухоль ( $> 60$  Гр) получали 5,2 % от числа обследованных больных, радикальную ЛТ в комбинации с химиотерапией (ХТ) — 21,7 %, паллиативное облучение легких — 10,4 %, паллиативную ЛТ с ХТ — 36,5 %, паллиативную ЛТ на отдаленные метастазы — 10,4 %, в комбинации с ХТ — 15,7 % больных. В целом ЛТ получали все пациенты, а ХТ — 73,9 % из них. Среди химиотерапевтических средств больным назначали препараты

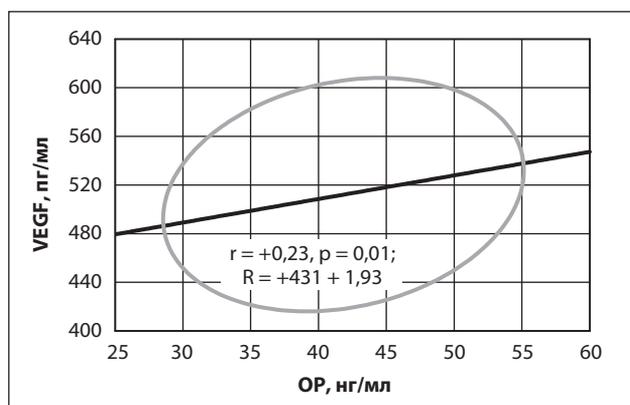


Рисунок 4. Корреляционно-регрессионные связи показателей  $OP$  и  $VEGF$  в крови больных РЛ

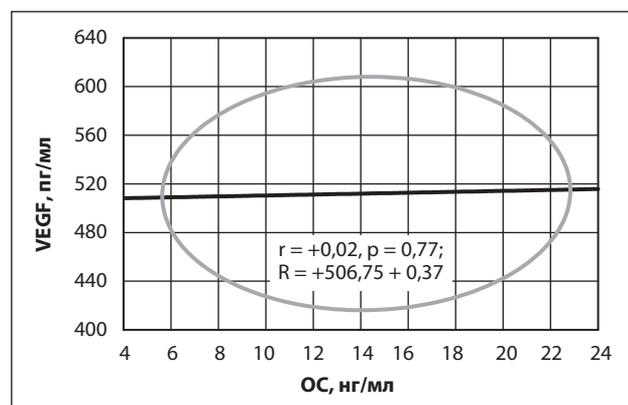


Рисунок 5. Корреляционно-регрессионные связи показателей  $OC$  и  $VEGF$  в крови больных РЛ

платины, подофиллотоксины, алкиланты, антрациклиновые антибиотики, алкалоиды барвинка, антимаболиты, таксаны, камптотецины.

По данным анализа Уилкоксона — Рао, мощность радиохимиотерапии оказывает воздействие на характер осложнений лечения ( $WR = 2,30$ ,  $p = 0,02$ ). Как демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ Брауна — Форсайта, на число осложнений лечебных мероприятий влияют исходные параметры в крови больных РЛ ОР ( $D = 2,62$ ,  $p = 0,04$ ) и VEGF ( $D = 3,07$ ,  $p = 0,02$ ). Установлена достоверная связь развития лучевого фиброза легких, острого лучевого пневмонита и легочной гипертензии с VEGF, а ОР — с возникновением острого нарушения мозгового кровообращения разной степени тяжести ( $D = 4,14$ ,  $p = 0,04$ ).

## Выводы

1. У больных РЛ возрастают в сыворотке крови показатели онкоостеоассоциированных маркеров ОР и ОС, что наблюдается соответственно в 99 и 98 % случаев.

2. Изменения ОР и ОС связаны с формой заболевания, гистологическим его вариантом, степенью дифференциации, интегральной тяжестью течения РЛ, характером осложнений первичной опухоли и особенностями метастазирования.

3. Высокий уровень маркеров в крови мало влияет на 3-летнюю выживаемость пациентов, а прогнозные критериями в отношении течения РЛ являются параметры ОР.

4. Показатели ОР и ОС между собой прямо коррелируют, а содержание ОР, кроме того, имеет позитивные соотношения с VEGF, который относится к стимуляторам неангиогенеза.

5. Метастатическое поражение скелета и развитие нарушений мозгового кровообращения вследствие последующей радиохимиотерапии связано с концентрацией в крови ОР, который является фактором риска и других осложнений лечения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Ayan AK, Erdemci B, Orsal E, et al. Is there any correlation between levels of serum osteopontin, CEA, and FDG uptake in lung cancer patients with bone metastasis? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;27(10):182-8. doi: 10.1016/j.remnm.2015.09.002.
2. Bauer NB, Khassawna TE, Goldmann F, et al. Characterization of bone turnover and energy metabolism in a rat model of primary and secondary osteoporosis. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(4):287-96. doi: 10.1016/j.etp.2015.01.004.
3. Cenicerros L, Aristu J, Castanon E, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2015;55(8):213-9. doi: 10.1186/s13014-015-0417-5.

4. Domigan CK, Warren CM, Antanesian V, et al. Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy. *J Cell Sci.* 2015;128(12):2236-48. doi: 10.1242/jcs.163774.

5. Fan X, Jia C, Yang J, et al. A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells. *Biosens Bioelectron.* 2015;71(15):380-6. doi: 10.1016/j.bios.2015.04.080.

6. Gradalska-Lampart M, Karczmarek-Borowska B, Radziszewska AU. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002-2011. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(2):109-19. doi: 10.5603/PiAP.2015.0018.

7. Kang CG, Han HJ, Lee HJ, Kim SH, Lee EO. Rho-associated kinase signaling is required for osteopontin-induced cell invasion through inactivating cofilin in human non-small cell lung cancer cell lines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(9):1956-60. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.03.024.

8. Klahan S, Kuo CN, Chien SC, et al. Osteoporosis increases subsequent risk of gallstone: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *BMC Gastroenterol.* 2014;18(14):192-9. doi: 10.1186/s12876-014-0192-z.

9. Li Y, Sun BS, Pei B, Li CG, Zhang ZF, Yin YS. Osteopontin-expressing macrophages in non-small cell lung cancer predict survival. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(4):1140-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.11.054.

10. Lin Q, Xue L, Tian T, et al. Prognostic value of serum IL-17 and VEGF levels in small cell lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2015;30(7):165-75. doi: 10.5301/ijbm.5000148.

11. Neal JW, Gainor JF, Shaw AT. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(3):135-46. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.222.

12. Ostheimer C, Bache M, Güttler A, Reese T, Vordermark D. Prognostic information of serial plasma osteopontin measurement in radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:858. doi: 10.1186/1471-2407-14-858.

13. Peng B, Wang YH, Huang Z, Feng SJ, Wang YS. Prognostic significance of osteopontin in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):4616-26. PMID: 25663958.

14. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int.* 2013;24(12):2929-53. doi: 10.1007/s00198-013-2530-3.

15. Shen W, Yin R, Wang C, et al. Polymorphisms in alternative splicing associated genes are associated with lung cancer risk in a Chinese population. *Lung Cancer.* 2015;89(3):238-42. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.010.

16. Su Y, Zhang H, Xu F, Kong J, Yu H, Qian B. DNA repair gene polymorphisms in relation to non-small cell lung cancer survival. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(4):1419-29. doi: 10.1007/s12094-014-1183-9.

17. Sun B, Zhang Z. Advances in research of osteopontin and its receptor CD44v in tumor invasion and metastasis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2015;18(11):714-7. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.11.11.

18. Ulas A, Turkoz FP, Silay K, et al. A laboratory prognostic index model for patients with advanced non-small

cell lung cancer. PLoS One. 2014;9(12):114471. doi: 10.1371/journal.pone.0114471.

19. Xie D, Marks R, Zhang M, et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. J Thorac Oncol. 2015;10(8):1213-20. doi: 10.1097/JTO.0000000000000585.

20. Zhang B, Dai J, Wang H, Wei H, Zhao J, Guo Y. Anti-osteopontin monoclonal antibody prevents ovariectomy-induced osteoporosis in mice by promotion of osteoclast apoptosis. Biochem Biophys Res Commun. 2014;452(3):795-800. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.08.149.

Получено 12.11.2017 ■

Столярова О.Ю.

Національний інститут раку, м. Київ, Україна

## Остеопонтин та остеокальцин при раку легенів

**Резюме. Актуальність.** Рак легенів (РЛ) займає лідируючу позицію в структурі онкологічної захворюваності та є однією з провідних причин смерті від онкозахворювань. Пошук ефективних підходів до оцінки перебігу РЛ з використанням інформативних критеріїв є актуальним завданням сучасної онкології. РЛ зазвичай перебігає з підвищеним рівнем у крові остеопонтину (ОР) та остеокальцину (ОС), що має прогностичну значущість у рамках виживання хворих. Сироватковий вміст цих остеоонкомаркерів прямо асоціюється з наявністю у хворих метастазів і з високими темпами прогресування захворювання, але ці дані вимагають подальшого уточнення. **Мета дослідження:** оцінити клініко-патогенетичну й прогностичну значущість ОР та ОС у хворих із різними варіантами перебігу РЛ. **Матеріали та методи.** Обстежено 115 хворих на РЛ віком від 24 до 80 років (у середньому 58 років), серед яких було 78 % чоловіків і 22 % жінок. Жоден пацієнт раніше не був прооперований із приводу РЛ і до обстеження не отримував радіохіміотерапію. Дрібноклітинний гістологічний варіант РЛ встановлений у 17 % від числа хворих, недрібноклітинний — у 83 %. Імуноферментним аналізом вивчали в сироватці крові показники ОР, ОС і судинного ендотеліального фактору росту (VEGF). **Результати.** У хворих на РЛ збільшуються в сироватці крові по-

казники онкоостеоасоційованих маркерів ОР та ОС, що спостерігається відповідно в 99 і 98 % випадків. Зміни ОР і ОС пов'язані з формою захворювання, гістологічним його варіантом, ступенем диференціації, інтегральною тяжкістю перебігу РЛ, характером ускладнень первинної пухлини й особливостями метастазування. Високий рівень маркерів у крові мало впливає на трирічне виживання пацієнтів, а прогнознегативними критеріями відносно перебігу РЛ є параметри ОР. Показники ОР і ОС у крові між собою прямо корелюють, а вміст ОР, окрім того, має позитивні співвідношення з таким пухлинним маркером, як VEGF, що належить до стимуляторів неоангіогенезу. Метастатичне ураження скелету й розвиток порушень мозкового кровообігу внаслідок подальшої радіохіміотерапії прямо пов'язані з високою концентрацією в крові ОР, який також є чинником ризику інших ускладнень лікування. **Висновки.** Підвищені рівні в крові ОР і ОС мають важливе клініко-патогенетичне значення при РЛ, а вивчення показників цих остеоонкомаркерів сприятиме ранній діагностиці окремих ознак перебігу захворювання, підвищенню якості оцінки метастазування в кістково-суглобовий апарат і прогнозуванню можливих ускладнень радіохіміотерапії.

**Ключові слова:** рак; легені; остеопонтин; остеокальцин

O.Yu. Stoliarova

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

## Osteopontin and osteocalcin in lung cancer

**Abstract. Background.** Lung cancer (LC) occupies a leading position in the structure of cancer morbidity and is one of the leading causes of death. Search for effective approaches to assess the course of LC using informative criteria is a topical task of modern oncology. LC usually develops with increased level of osteopontin (OP) and osteocalcin (OC) in the blood, which has prognostic significance in the framework of survival of patients. The serum content of these osteoncomarkers is directly associated with presence of metastases in patients and rapid progression of the disease, but these data need further clarification. Purpose of the study was to evaluate clinical-pathogenetic and prognostic significance of OP and OC in patients with different variants of LC course. **Materials and methods.** 115 patients with LC aged from 24 to 80 (average age 58 years old) were examined, among which there were 78 % of men and 22 % of women. None of the patients were operated for LC previously and before the examination receive radiochemotherapy. Small-cell histological variant of the disease was found in 17 % of cases and non-small-cell — in 83 %. Immunoassay analysis was used to study the levels of OP and OC in the blood serum and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Results.** In patients with LC, the values of oncoosteassociated markers OP

and OC in the serum increased, which were observed in 99 and 98 % of cases, respectively. Changes in OP and OC were associated with the form of the disease, its histological variant, degree of differentiation, integrated severity of LC course, nature of primary tumor complications and peculiarities of metastasis. A high level of markers in the blood had little effect on three-year survival of patients, and OP parameters are prognostic criteria for LC course. OP and OC values in the blood directly correlated with each other, and OP content, in addition, had positive relationships with such tumor marker as VEGF, which refers to the stimulants of neoangiogenesis. Metastatic lesion of skeleton and development of cerebral circulation disorders as a result of subsequent radiochemotherapy was directly related to high concentration of OP in the blood, which is a risk factor for other treatment complications. **Conclusion.** High levels of OP and OC in the blood have important clinical and pathogenetic significance in LC. Study of these osteoncomarkers indices will contribute to early diagnosis of specific signs of the disease progression, improvement of quality of timely diagnosis of metastasis in the musculoskeletal system and prediction of possible radiochemotherapy complications.

**Keywords:** cancer; lungs; osteopontin; osteocalcin