



ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТЯХ

Нюшко К.М.¹, Калпинский А.С.¹, Каприн А.Д.²

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация) 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3

² ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация) 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д.4

Ключевые слова:

кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы, костные осложнения, бисфосфонаты, «Резорба», профилактика.

Keywords:

bone metastasis, osteoporosis, prostate cancer, bisphosphonate, zoledronic acid, Resorba, prevention

DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-76-81

Резюме:

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Несмотря на улучшение методов диагностики, частота выявления РПЖ в распространенной стадии с наличием отдаленных метастазов остается высокой. У больных диссеминированным РПЖ с наибольшей частотой отдаленные метастазы локализуются в лимфатических узлах и костях. Частая локализация метастатических очагов в костях объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. При развитии кастрационно-рефрактерной фазы заболевания риск развития костных осложнений у больных РПЖ существенно возрастает. Именно по этой причине профилактика костных осложнений с использованием препаратов, ингибирующих резорбцию костного матрикса, таких как бисфосфонаты и ингибиторы лиганда RANKL, является рекомендуемой концепцией у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ. В статье представлен обзор данных литературы, освещающих современные подходы к профилактике развития костных осложнений у больных метастатическим РПЖ, приведены результаты крупных исследований, оценивших эффективность применения бисфосфонатов и других препаратов, применяемых для профилактики их развития.

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN CASTRATE-REFRACTORY PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASES

Nushko K.M.¹, Kalpinskiy A.S.¹, Kaprin A.D.²

¹ P. Hertsen MORI (Moscow, Russian Federation) 125284, Russian Federation, Moscow, 2 Botkinskiy proezd, 3

² NMRRС (Obninsk, Russian Federation) 249036, Russian Federation, Kaluzskaya Oblast', Obninsk, Ulitsa Korolyeva, 4

Abstract:

Prostate cancer (PC) is one of the most urgent problems in modern oncology. Every year the world is recording more than 900 thousands new cases of prostate cancer. For this reason, the diagnosis and treatment of this disease has recently been given more attention, both abroad and in the Russian Federation. Despite improvements in diagnostic methods and implementation of programs for active detection of the disease in its early stages, the number of patients suffering from advanced forms of prostate cancer remains high. Currently, the main method of treatment in patients with metastatic prostate cancer remains the hormone therapy (HT). Patients with metastatic prostate cancer most frequently have localization of metastatic lesions in the lymph nodes and bones. Frequent localization of metastatic lesions in the bones is due to tumor cell tropism of prostate cancer to the bone. Metastatic bone disease, as well as long-term HT conducted in patients with metastatic prostate cancer, leads to irreversible disruption of bone remodeling, which may be accompanied by osteoporosis and fragility fractures. Bone metastases in patients with PC are the most common cause of complications and significantly impair the quality of life of patients. Therapy underlying the prevention of bone complications can be specific, aimed directly at the tumor tissue and non-specific, to strengthen bones and decrease its resorption processes. The article provides an overview of the literature covering the effectiveness of modern drugs, aimed at non-specific prevention of bone complications in patients with metastatic prostate cancer, such as bisphosphonates, and inhibitors of the ligand RANKL, as well as an overview of studies to assess the effectiveness of domestic analogue zoledronoy acid preparation Resorba in the prevention of osteoporosis.



Для корреспонденции:

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена, филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д.3
E-mail: kirandja@ya.ru
Статья поступила 09.08.2015, принята к печати 25.08.2015

For correspondence:

Nushko K.M., PhD, leading researcher of oncological department, P. Hertsen MORI
Address: 125284, Russian Federation, Moscow, 2 Botkinskiy proezd, 3
E-mail: kirandja@ya.ru
The article was received 09.08.2015, accepted for publication 25.08.2015

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Ежегодно в мире регистрируют более 900000 новых случаев РПЖ. Именно по этой причине диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1 место в структуре онкологической патологии. В РФ в 2013 году зарегистрировано 31569 случаев РПЖ. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в России в 2013 г. РПЖ занимает второе место после опухолей трахеи, бронхов, легкого, что составляет 12,9%. Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в России в 2013 г. на 100 000 населения составляет 34,62. По темпу ежегодного прироста заболеваемости РПЖ занимает первое место среди других онкологических заболеваний у мужчин, что соответствует 7,3%. Прирост показателя заболеваемости за 10 лет составил 122,08% [1].

РПЖ является относительно медленно прогрессирующим заболеванием. От момента возникновения клинически незначимого РПЖ до появления симптоматики заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних этапах заболевание протекает бессимптомно, и очень часто больной обращается к врачу слишком поздно, когда проведение радикального лечения невозможно. Как показали данные ряда исследований, проведение скрининговых программ с целью выявления РПЖ на ранних стадиях и раннее начало лечения локализованных форм заболевания, способствует увеличению выживаемости больных и значительному снижению смертности от РПЖ. Однако, стоимость проведения скрининговых программ достаточно высока и доступна лишь ограниченному количеству клиник. Кроме того, несмотря на совершенствование методов диагностики и внедрение программ, направленных на активное выявление данного заболевания на ранних стадиях, количество больных, страдающих запущенными формами РПЖ, остается высоким [2–5].

В настоящее время в лечении больных диссеминированным РПЖ основным методом является гормональная терапия (ГТ). Андроген-депривационная терапия приводит к стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов [6], но среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ у больных метастатической формой РПЖ составляет около 2-х лет [7]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ). Кроме того, у некоторых больных опухоль изначально является резистентной к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6–12 месяцев [7]. Распространенный КРРПЖ является не только неблагоприятным прогнозом в отношении выживаемости больных, но также существенно ухудшает качество жизни пациентов [7,8]. Рядом наблюдений продемонстрировано в том числе увеличение частоты развития

костных осложнений при формировании заболевания, резистентного к проведению кастрационной терапии с 5% до 38% при медиане времени до развития данных осложнений около 7 мес [9]. Таким образом, с учетом неизлечимости данного контингента больных, методы терапии в основном направлены на улучшение качества жизни пациентов и устранение симптомов заболевания. Целью обобщения накопленных на сегодняшний день данных по профилактике и терапии костных осложнений у больных КРРПЖ явилось написание данной статьи, в которой приведен анализ наиболее крупных исследований по изучению эффективности препаратов, применение которых направлено на укрепление костного матрикса и снижение риска развития патологических переломов, компрессии спинного мозга и других костных осложнений, связанных с метастатическим поражением костей у данного тяжелого контингента больных.

Основная часть

У больных диссеминированным РПЖ с наибольшей частотой отдаленные метастазы локализуются в лимфатических узлах и костях. Частая локализация метастатических очагов в костях объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. Так, результаты аутопсий показали, что более чем у 80% больных, умерших от РПЖ, определяются костные метастазы [10]. В отличие от ряда других опухолей метастазы РПЖ являются остеобластическими. С наибольшей частотой поражаются кости позвоночного столба, таза, ребер, а также проксимальные отделы длинных трубчатых костей. Костные метастазы у больных КРРПЖ являются наиболее частой причиной развития осложнений и существенно ухудшают качество жизни пациентов. Наиболее частым симптом метастатического поражения костей у больных РПЖ являются боли. Кроме того, наличие метастазов в позвоночный столб может вызвать компрессию спинного мозга, что приводит к развитию паралича нижних конечностей и дисфункции тазовых органов. Также могут наблюдаться спонтанные переломы, которые с наибольшей частотой возникают в телах позвонков.

В остеобластических метастазах у больных РПЖ определяется избыточное количество остеобластов, усиление их активности, что сопровождается повышенной продукцией костного матрикса и его чрезмерной минерализацией [11]. Усиление активности и пролиферации остеобластов отмечается не только в зонах непосредственного расположения опухолевых метастазов, но и в незатронутых метастазами костях [12,13]. Кроме того, у больных с костными метастазами отмечено повышение уровня маркеров активности остеокластов. Как было показано рядом исследований, повышенный уровень маркеров активности остеокластов, определяемых в крови, является независимым предиктором вероятности развития костных осложнений у больных метастатическим КРРПЖ [14].

Установлено, что некоторые костно-ассоциированные факторы роста, которые высвобождаются в процессе резорбции костной ткани остеокластами, могут потенцировать рост и дифференцировку раковых клеток у больных метастатическим РПЖ. К данным факторам

относятся трансформирующий фактор роста β (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF). Экспрессия данных факторов стимулирует процесс адгезии опухолевых клеток к костному матриксу и во многом объясняет тропность метастазов РПЖ к костной ткани. Так, рядом исследований показано, что фактор TGF- β стимулирует адгезию опухолевых клеток к костному матриксу [15], в то время как EGF способствует миграции и метастазированию опухолевых клеток у больных РПЖ [16]. В патофизиологии патогенеза костных метастазов у больных КРРПЖ принимает участие огромное количество факторов, экспрессируемых как самой опухолью, так и клетками, принимающими непосредственное участие в процессе ремоделирования костной ткани. Среди данных факторов основными являются эндотелин-1 (ET-1), белки костного морфогенеза (BMPs), инсулиноподобный фактор роста (IGF) I и II типов, TGF- β , опухолево-ассоциированные протеазы, а также урокиназный активатор плазминогена. Активирующий рецептор остеокластов NF κ B (RANK) регулирует процессы активации, дифференциации, пролиферации и апоптоза остеокластов. В основе активации данного физиологического механизма лежит взаимодействие лиганда RANKL, активирующего рецептор RANK, с последующим привлечением в зону резорбции остеопротегерина (OPG). Экспрессия рецептора RANK обнаружена на гематопоэтических стволовых клетках и остеокластах. Экспрессия RANK стволовыми клетками позволяет им дифференцироваться в остеокласты, в то время как экспрессия RANK остеокластами позволяет им активироваться под воздействием соответствующего лиганда — RANKL, который синтезируется стромальными клетками кости [17,18,20].

Таким образом, остеобластические костные метастазы у больных КРРПЖ характеризуются повышением активности как остеобластов, так и остеокластов [19,20]. Ряд опухолево-ассоциированных факторов, таких как ET-1, BMPs, IGF непосредственно провоцируют активацию остеобластов. Кроме того, опухолевые клетки экспрессируют ряд протеаз, стимулирующих высвобождение из костного матрикса TGF- β , RANKL и IGF, освобождая их от связывающих дезактивирующих белков, что в свою очередь приводит к активации остеокластов и стимулируют резорбцию кости.

Известно, что при развитии кастрационно-рефрактерной фазы заболевания риск развития костных осложнений у больных РПЖ существенно возрастает. Именно по этой причине профилактика костных осложнений с использованием препаратов, ингибирующих резорбцию костного матрикса, таких как бисфосфонаты и ингибиторы лиганда RANKL является рекомендуемой концепцией у больных КРРПЖ [21]. Терапия бисфосфонатами используется для сдерживания резорбции костей под действием остеокластов и предшественников остеокластов у больных КРРПЖ, что обеспечивает эффективное лечение костных осложнений и уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. В крупном исследовании III фазы [22], включившем 643 больных РПЖ с костными метастазами, которых рандомизировали на терапию золедроновой кислотой в дозе 8 или

4 мг каждые 3 недели в течение 15 последующих месяцев или плацебо, оценили эффективность терапии бисфосфонатами. К 15-му и 24-му месяцу последующего врачебного наблюдения у пациентов, которые получали дозировку по 4 мг, наблюдалось меньше костных осложнений по сравнению с группой, принимавшей плацебо (44% против 33%, $p=0,021$), а также меньше патологических переломов (13,1% против 22,1%, $p=0,015$). Кроме того, у больных, принимавших золедроновую кислоту, позднее отмечалось развитие первых костных осложнений, что, в свою очередь, улучшало качество жизни. Изначально больным в случайном порядке проводили терапию 4 или 8 мг золедроновой кислоты, но доза 8 мг была позднее заменена на 4 мг из-за токсичности. Необходимо всегда учитывать возможные токсические осложнения бисфосфонатов (например, некроз челюсти), особенно аминобисфосфонатов. Перед началом приема бисфосфонатов пациенты должны обследоваться у дантиста. Риск некроза челюсти возрастает при наличии в анамнезе травмы челюстно-лицевого хирургического вмешательства или инфекции, а также длительного внутривенного приема бисфосфонатов [23].

На сегодняшний день на Российском рынке доступен отечественный препарат «Резорба», который относится к новому классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань и является по химической структуре аналогом золедроновой кислоты. Препарат подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Селективное действие препарата «Резорба» на костную ткань основано на высоком сродстве к минеральному компоненту костного матрикса, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, остается неясным.

В исследованиях *in vitro* золедроновая кислота обладала также прямыми противоопухолевыми свойствами, потенцируя гибель опухолевых клеток, однако ни одно клиническое исследование не подтвердило факта увеличения выживаемости больных на фоне проводимой терапии бисфосфонатами. *In vitro* установлено, что золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз клеток, оказывает непосредственное цитотоксическое действие на опухолевые клетки, снижает их способность к метастазированию. Ингибирование остеокластной резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводит к снижению роста опухолевых клеток; отмечается антиангиогенная и противоболевая активность. Золедроновая кислота подавляет также пролиферацию клеток эндотелия человека. При гиперкальциемии, вызванной наличием костных метастазов, терапия бисфосфонатами снижает концентрацию кальция в сыворотке крови [23]. Фармакокинетические параметры золедроновой кислоты (препарата «Резорба») не зависят от дозы препарата. После начала инфузии концентрация в сыворотке крови быстро увеличивается, достигая максимальной концентрации в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% через 4 часа после инфузии, и до 1% от максимальной концентрации через 24 часа с даль-

нейшим длительным периодом низких концентраций, не превышающих 0,1% от максимальной концентрации препарата до повторной инфузии на 28 день. С белками плазмы связывается 56% введенного внутривенно препарата, золедроновая кислота не подвергается метаболизму в организме. Выводится почками в неизменном виде в 3 этапа: 1 и 2 фазы — быстрое выведение препарата из системного кровотока, с периодами полувыведения 0,24 и 1,87 часа соответственно, и 3 фаза — длительная, с периодом полувыведения 146 часов. Не отмечено кумуляции препарата при повторных введениях каждые 28 дней. В течение первых 24 часов в моче обнаруживается 23–55% от введенного при инфузии препарата. Остальное количество препарата связывается с костной тканью, после чего происходит медленное обратное его высвобождение в системный кровоток и выведение почками [24]. Препарат «Резорба» вводят внутривенно капельно в течение как минимум 15 минут. При костных метастазах у больных КРРПЖ рекомендуемая доза составляет 4 мг, каждые 3–4 недели. Дополнительно рекомендуется назначать внутрь препараты кальция в дозе 500 мг в сутки и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки. При гиперкальциемии (концентрация кальция с коррекцией по уровню альбумина ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), обусловленной костными метастазами, рекомендуемая доза составляет 4 мг, однократно. Инфузию проводят при условии адекватной гидратации пациента [24].

Известно, что длительная ГТ, проводимая у больных гормончувствительным РПЖ, также может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани, остеопорозу и увеличению риска развития костных осложнений [25,26]. В то же время, не все исследования подтвердили наличие значимой корреляции между длительностью проводимой ГТ и риском развития костных осложнений у больных КРРПЖ. При наличии остеопороза, в том числе вызванного длительным применением ГТ у больных РПЖ с целью увеличения минеральной плотности костной ткани, предотвращения переломов тел позвонков и других костей скелета, рекомендуемая доза препарата «Резорба» составляет 4 мг, один раз в год [24].

Применение ингибитора лиганда RANKL препарата деносуаб, являющегося человеческим моноклональным антителом к данному лиганду, также является эффективным методом профилактики развития костных осложнений у больных ГРРПЖ. В рандомизированном исследовании III фазы проведено сравнение эффективности деносуаба и золедроновой кислоты у 1901 больного КРРПЖ. Исследование продемонстрировало достоверные преимущества ингибитора лиганда RANKL по сравнению с золедроновой кислотой в удлинении периода времени до развития костных осложнений (20,7 мес в группе деносуаба и 17,1 мес в группе золедроновой кислоты, $p=0,008$) и снижении вероятности их развития [27].

В то же время, контингент больных КРРПЖ представляет собой гетерогенную популяцию пациентов с крайне различающимися сроками и вероятностью развития данных осложнений, а также разнородным прогнозом и течением заболевания. Клиническими исследованиями установлено, что при возникновении костных ослож-

нений у больных распространенным КРРПЖ сроки развития данных осложнений могут существенно варьировать. У ряда больных костные осложнения развиваются в течение нескольких месяцев после подтверждения каstrationной рефрактерности заболевания, у других пациентов данный период времени может быть пролонгирован до нескольких лет [9]. Определение группы риска развития костных осложнений у больных КРРПЖ крайне актуально при выборе тактики лечения и назначении определенного спектра медикаментозных препаратов. Наличие неблагоприятных предикторов, ассоциированных с высоким риском развития костных осложнений, требует проведения профилактической терапии с целью снижения возможного ухудшения качества жизни больных по причине развития данных осложнений. Согласно результатам исследования, включившего 200 больных КРРПЖ, наиболее значимыми неблагоприятными прогностическими факторами развития костных осложнений у больных КРРПЖ по данным однофакторного корреляционного анализа явились соматический статус пациента по шкале Карновского, количество костных очагов, уровень щелочной фосфатазы, наличие костных болей, а также концентрация маркера резорбции костной ткани N-телопептида коллагена 1 типа [9]. По данным многофакторного регрессионного анализа наибольшее прогностическое значение среди данных факторов имели только костные боли и количество метастатических очагов в костях. Так, отмечено, что при наличии у пациента выраженных костных болей с градацией ≥ 5 баллов согласно вопроснику по боли, а также ≥ 6 костных очагов, риск развития костных осложнений составил 52,5% по сравнению с 26,2% в контрольной группе ($p=0,016$) [9]. В других исследованиях также продемонстрирована прогностическая значимость количества костных очагов при оценке частоты развития костных осложнений [22,23]. Так, в подгруппе больных с количеством метастатических очагов в костях ≥ 6 риск развития компрессии спинного мозга был достоверно выше, чем в контрольной группе [23].

При развитии костных осложнений у больных КРРПЖ прогноз заболевания крайне неблагоприятен. По этой причине терапия должна быть направлена не только на достижение непосредственного противоопухолевого эффекта, но и на профилактику развития, диагностику, мониторинг и терапию данных осложнений [28]. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования, развития и прогрессии костных метастазов у больных РПЖ позволило разработать и внедрить в клиническую практику ряд препаратов, направленных на повышение прочности костной ткани или торможение процессов резорбции, позволяя снизить риск развития костных осложнений.

Заключение

Таким образом, частая локализация отдаленных метастазов в костях и высокий риск развития костных осложнений у больных КРРПЖ объясняется тропностью опухолевых клеток РПЖ к костной ткани. В процессе формирования и развития костных метастазов происходит нарушение процессов ремоделирования костной тка-

ни, проявляющееся формированием костного матрикса с измененными биомеханическими свойствами, что снижает прочность костной ткани и способствует возникновению костных осложнений. Помимо непосредственно воздействия на опухолевую ткань, терапия у больных КРРПЖ с высоким риском развития костных осложнений должна быть направлена на профилактику и снижение вероятности их развития, раннюю диагностику и своевременную терапию в случае возникновения данных осложнений, поскольку сам факт их развития существенно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость

больных. Применение бисфосфонатов, например, таких препаратов как золедроновая кислота («Резорба»), позволяет существенно снизить риск развития патологических переломов, компрессии спинного мозга и других костных осложнений, развивающихся на фоне метастатического поражения костей. Эффективность и безопасность данных препаратов подтверждена результатами крупных рандомизированных исследований, что позволяет рекомендовать их к применению у больных метастатическим КРРПЖ.

Список литературы:

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2015.
2. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*. 2007 Apr; 18 (3): 279–285.
3. Bartsch G., Horninger W., Klocker H., et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001. Sep; 58 (3): 417–424.
4. Andriole G. L., Crawford E. D., Grubb R. L. 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360 (13): 1310–9.
5. Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., et al.; ESRPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360 (13): 1320–8.
6. Garnick M. B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 804–818.
7. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *European Urology Supplements*. 2003; 2: 1–2.
8. Kantoff P. W., Halabi S., Conaway M., et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2506–2513.
9. Berruti A., Tucci M., Mosca A., et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2005; 93 (6): 633–638.
10. Harada M., Iida M., Yamaguchi M., et al. Analysis of bone metastasis of prostate adenocarcinoma in 137 autopsy cases. *Adv Exp Med Biol* 1992; 324: 173–182.
11. Clarke N. W., McClure J., George N. J. Osteoblast function and osteomalacia in metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 1993; 24: 286–290.
12. Clarke N. W., McClure J., George N. J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol*. 1991; 68: 74–80.
13. Garnero P., Buchs N., Zekri J., et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000; 82: 858–864.
14. Berruti A., Dogliotti L., Bitossi R., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*. 2000; 164: 1248–1253.
15. Kostenuik P. J., Singh G., Orr F. W. Transforming growth factor beta upregulates the integrin-mediated adhesion of human prostatic carcinoma cells to type I collagen. *Clin Exp Metastasis*. 1997; 15: 41–52.
16. Rajan R., Vanderslice R., Kapur S., et al. Epidermal growth factor (EGF) promotes chemomigration of a human prostate tumor cell line, and EGF immunoreactive proteins are present at sites of metastasis in the stroma of lymph nodes and medullar bone. *Prostate*. 1996; 28: 1–9.
17. Boyle W. J., Simonet W. S., Lacey D. L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423: 337–342.
18. Holen I., Croucher P. I., Hamdy F. C., et al. Osteoprotegerin (OPG) is a survival factor for tumor prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2002; 62: 1619–1623.
19. Wakchoure S., Swain T. M., Hentunen T. A., et al. Expression of macrophage inhibitory cytokine-1 in prostate cancer bone metastases induces osteoclast activation and weight loss. *Prostate*. 2009; 69 (6): 652–661.
20. Reddi A. H., Roodman D., Freeman C., et al. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J of Bone and Mineral Research*. 2003; 18: 190–194.
21. Mottet N., Bellmunt J., Briers E., et al. Guidelines on prostate cancer. *EAU*. 2015: 95–96.
22. Saad F., Gleason D. M., Murray R., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (19): 1458–68.
23. Aapro M., Abrahamsson P. A., Body J. J., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008; 19 (3): 420–432.
24. Официальная инструкция к препарату Резорба®. URL: <http://medi.ru/doc/x1330.htm> (дата обращения 30.07.2015 г.)
25. Daniell H. W., Dunn S. R., Ferguson D. W., et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2000; 163 (1): 181–186.
26. Krupski T. L., Smith M. R., Chan Lee W., et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer*. 2004; 101 (3): 541–549.
27. Fizazi K., Garducci M., Smith M., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377 (9768): 813–822.
28. George R., Jeba J., Ramkumar G., et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006716.

References:

- Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod redaktsiei A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi. Moskva, 2015. (Russian).
- Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*. 2007 Apr; 18 (3): 279–285.
- Bartsch G., Horninger W., Klocker H., et al. Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001. Sep; 58 (3): 417–424.
- Andriole G. L., Crawford E. D., Grubb R. L. 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360 (13): 1310–9.
- Schröder F. H., Hugosson J., Roobol M. J., et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360 (13): 1320–8.
- Garnick M. B. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 804–818.
7. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management hormone-refractory prostate cancer. *European Urology Supplements*. 2003; 2: 1–2.
- Kantoff P. W., Halabi S., Conaway M., et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2506–2513.
- Berruti A., Tucci M., Mosca A. et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2005; 93 (6): 633–638.
- Harada M., Iida M., Yamaguchi M., et al. Analysis of bone metastasis of prostate adenocarcinoma in 137 autopsy cases. *Adv Exp Med Biol* 1992; 324: 173–182.
- Clarke N. W., McClure J., George N. J. Osteoblast function and osteomalacia in metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 1993; 24: 286–290.
- Clarke N. W., McClure J., George N. J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol*. 1991; 68: 74–80.
- Garnero P., Buchs N., Zekri J., et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer*. 2000; 82: 858–864.
- Berruti A., Dogliotti L., Bitossi R., et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*. 2000; 164: 1248–1253.
- Kostenuik P. J., Singh G., Orr F. W. Transforming growth factor beta upregulates the integrin-mediated adhesion of human prostatic carcinoma cells to type I collagen. *Clin Exp Metastasis*. 1997; 15: 41–52.
- Rajan R., Vanderslice R., Kapur S., et al. Epidermal growth factor (EGF) promotes chemomigration of a human prostate tumor cell line, and EGF immunoreactive proteins are present at sites of metastasis in the stroma of lymph nodes and medullar bone. *Prostate*. 1996; 28: 1–9.
- Boyle W. J., Simonet W. S., Lacey D. L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423: 337–342.
- Holen I., Croucher P. I., Hamdy F. C., et al. Osteoprotegerin (OPG) is a survival factor for tumor prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2002; 62: 1619–1623.
- Wakchoure S., Swain T. M., Hentunen T. A., et al. Expression of macrophage inhibitory cytokine-1 in prostate cancer bone metastases induces osteoclast activation and weight loss. *Prostate*. 2009; 69 (6): 652–661.
- Reddi A. H., Roodman D., Freeman C., et al. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J of Bone and Mineral Research*. 2003; 18: 190–194.
- Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. *EAU*. 2015: 95–96.
- Saad F., Gleason D. M., Murray R., et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94 (19): 1458–68.
- Aapro M., Abrahamsson P. A., Body J. J., et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008; 19 (3): 420–432.
- Ofitsial'naya instruktsiya k preparatu Rezorba®. URL: <http://medi.ru/doc/x1330.htm> (data obrashcheniya 30.07.2015 g.) (Russian).
- Daniell H. W., Dunn S. R., Ferguson D. W., et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2000; 163 (1): 181–186.
- Krupski T. L., Smith M. R., Chan Lee W., et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer*. 2004; 101 (3): 541–549.
- Fizazi K., Garducci M., Smith M., et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377 (9768): 813–822.
- George R., Jeba J., Ramkumar G., et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006716.

Информация об авторах:

- Нюшко Кирилл Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена, филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России
- Калпинский Алексей Сергеевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена, филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России
- Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ НМИРЦ Минздрава России

Information about authors:

- Nushko K.M. – PhD, leading researcher of oncurological department, P. Hertsen MORI
- Kalpinskiy A.S. – PhD, senior researcher of oncurological department P. Hertsen MORI
- Kaprin A.D. – MD, professor, corresponding member of RAS, director NMRRC

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Нюшко К.М., Калпинский А.С., Каприн А.Д. Профилактика развития осложнений у больных раком предстательной железы с метастазами в костях. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(3): 76-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-76-81

Nushko K.M., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D. Prevention of complications in castrate-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Issled. prakt. Med*. 2015; 2(3): 76-81. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-3-76-81

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.