

## СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

О.В. Пономарева<sup>1</sup>

Н.К. Терновой<sup>1</sup>

Е.В. Туз<sup>1</sup>

Н.Н. Колотилов<sup>2</sup>

В.М. Пивнюк<sup>1</sup>

В.Н. Григоренко<sup>3</sup>

В.С. Сакало<sup>3</sup>

П.Г. Яковлев<sup>4</sup>

А.В. Сакало<sup>3</sup>

С.И. Бойчук<sup>5</sup>

Т.А. Гобатюк<sup>6</sup>

Н.П. Огородникова<sup>6</sup>

Т.В. Дехтярь<sup>7</sup>

Т.В. Грушинская<sup>6</sup>

И.В. Вовченко<sup>6</sup>

В.Е. Чешук<sup>4</sup>

А.Н. Ключев<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

<sup>2</sup>ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»

<sup>3</sup>ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

<sup>4</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

<sup>5</sup>Национальный институт рака МЗ Украины

<sup>6</sup>Киевский городской клинический онкологический центр МЗ Украины

<sup>7</sup>Клиника «Борис», Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, костные метастазы, лекарственная терапия, антирезорбтивное МкАТ, бисфосфонат, эффективность, качество жизни пациентов.

Рак предстательной железы (РПЖ) является достаточно часто встречающейся злокачественной опухолью и занимает второе место среди причин смерти мужчин от рака [1]. Максимальная андрогенная блокада (МАБ) — метод выбора для лечения больных местно-распространенным и метастатическим РПЖ. Данные литературы свидетельствуют, что МАБ достоверно замедляет рост опухоли и увеличивает показатели выживаемости [1]. В то же время появляется все больше данных о негативном влиянии МАБ на метаболизм костной ткани (КТк) [2–5]. У больных РПЖ, на фоне МАБ, наблюдается ускоренное уменьшение костной массы,

*Цель:* обоснование выбора терапевтической тактики у пациентов с костными метастазами рака предстательной железы (РПЖ) на основе уточнения отдельных аспектов влияния антирезорбтивных лекарственных препаратов на костный метаболизм. *Объект и методы:* 50 пациентов с РПЖ, у которых на разных этапах течения заболевания выявлено метастатическое поражение костей: 25 больных (1-я группа) получали антирезорбтивную терапию моноклональным антителом, 25 — лечение бисфосфонатом (2-я группа). *Обследование пациентов* включало клинические, лабораторные, инструментальные методы согласно современным стандартам. *Результаты:* общий ответ на антирезорбтивную терапию к 12 мес наблюдения составил 88% в 1-й группе (из них 76% — положительная динамика) и 80% — во 2-й группе (положительная динамика у 44%). Отмечено снижение интенсивности болевого синдрома, сохранено и улучшено качество жизни пациентов, уменьшилась частота инвалидизирующих костных событий. *Проведенное лечение* имеет благоприятный профиль безопасности. *При эффективности терапии* наблюдали снижение содержания в сыворотке крови N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и тартратрезистентной кислой фосфатазы (Bone TRAP-5b) к 6–12-му месяцу терапии. *При прогрессировании заболевания* в разные сроки уровни обоих маркеров значительно повышались. *Вывод:* включение препаратов антирезорбтивной терапии в алгоритм лечения больных с костными метастазами РПЖ соответствует требованиям эффективности и безопасности; для мониторинга такого лечения в качестве маркеров могут быть использованы уровни в сыворотке крови фермента TRAP-5b и маркера формирования костного матрикса PINP.

остеопороз и, как следствие, повышение частоты патологических переломов [6–10]. Важной проблемой остается ранняя диагностика метастазов (М) в кости скелета у больных РПЖ как на этапе стадирования заболевания, так и в ходе мониторинга пациентов, перенесших МАБ и/или радикальные методы лечения (радикальную простатэктомию или лучевую терапию) [9]. Остеосцинтиграфия, являющаяся в настоящее время золотым стандартом диагностики костных М, имеет достаточно низкую разрешающую способность и позволяет выявлять очаги размером более 1 см [11]. Несмотря на то что методы ультразвукового и рентгенологического обслед-

дования дают возможность точно определить характер локализации и распространения опухоли по отношению к предстательной железе, проблема раннего выявления М в КТк представляет определенные трудности.

Биохимическим показателем в диагностике М в КТк у больных РПЖ является уровень концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови (СК), однако данный маркер имеет низкие специфичность и чувствительность [12]. Недостаточно специфичным является определение остасты — костной фракции щелочной фосфатазы [13]. Уровень остеокальцина у данной категории больных может значительно колебаться как под влиянием внешних факторов, так и вследствие возрастных изменений. Концентрация остеокальцина повышается к тому времени, когда по данным остеосцинтиграфии уже визуализируются М в КТк.

В последние десятилетия в литературе появились данные о диагностической ценности новых маркеров метаболизма КТк. С позиции диагностики ее дегенеративных и метастатических изменений информативными являются белки костного матрикса и продукты деградации коллагена [14, 15], в том числе перекрестно связанный телопептид коллагена I типа ( $\beta$ -Cross Laps), N-терминальный пропептид проколлагена I типа (PINP) и остеокальцин. Учитывая то, что длительная МАБ меняет гормональный фон, являющийся основой нормальной регуляции КТк, и приводит к ее активной резорбции, перспективным является мониторинг данных маркеров в СК больных РПЖ на фоне МАБ [6, 15, 16].

Тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRAP) — фермент, секретируемый остеокластами для разрушения костного матрикса. Учитывая влияние, оказываемое опухолевыми клетками на здоровую КТк, перспективным является определение данного маркера как при первичном обследовании больных РПЖ, так и в ходе мониторинга пациентов, перенесших различные виды лечения [16, 17]. Следует отметить, что TRAP попадает в кровь и выводится из организма в неизменном виде. Диагностическая чувствительность TRAP при метастазирующем в кости РПЖ значительно превосходит простатический специфический антиген (ПСА) [14] и маркер остеосинтеза остасту [18].

Катепсин-К является ферментом остеокластов [19]. В результате его действия из зоны резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты коллагена I типа, в том числе и  $\beta$ -Cross Laps. Этот белок синтезируется остеокластами, разрушающими КТк. Данные литературы свидетельствуют о возможности использования катепсина-К в диагностике костных М и оценке эффективности их лечения у больных РПЖ [19].

Несмотря на доказанное влияние костных М РПЖ на уровень TRAP и катепсина-К в СК, имеются данные о воздействии остеопороза на изменение уровней этих маркеров, что, с одной стороны,

диктует необходимость их динамического наблюдения, а с другой, снижает информативность скрининга костных М РПЖ [18, 19].

В качестве основных регуляторов функции остеокластов изучены десятки разнообразных цитокиновых систем [20, 21]. Однако только недавно были открыты основные медиаторы (члены семейства фактора некроза опухоли), регулирующие жизнедеятельность КТк. Новая цитокиновая система состоит из рецептора активатора нуклеарного фактора (RANK), лиганда рецептора активатора нуклеарного фактора (RANKL) и ложного рецептора остеопротегерина (ОПТ). Лиганд RANKL связывается с рецептором RANK и запускает механизм дифференцировки и активации остеокласта, приводя к повышенной резорбции кости. Ложный рецептор ОПТ захватывает RANKL, не давая связаться с RANK, и блокирует его действие на остеокласт. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали ведущую роль этих медиаторов на всем протяжении жизнедеятельности остеокласта и их информативность в качестве маркеров заболевания скелета [21, 22].

Механизм возникновения остеобластических М изучен недостаточно. Повышенная активность формирования костного матрикса определяется активацией остеобластов. Принято считать, что основная роль в развитии остеобластических М принадлежит эндотелину-1 (ЭТ-1), так как его повышенная активность отмечена и у больных с такими М, и на экспериментальных моделях [23]. ЭТ-1 — вазоактивный пептид, стимулятор остеобластов и формирования КТк. Секретируется клетками опухоли и способен стимулировать развитие остеобластических М. Ингибирование рецептора ЭТ-1 блокирует активацию остеобластов и резорбцию КТк [24]. Также возможна активация остеобластных факторов роста: инсулиноподобных факторов роста 1 и 2; трансформирующего фактора роста  $\beta$ , ПСА [25]. Как и при остеолитических М, важную роль в развитии бластических форм играет паратиреоидный гормон-родственный белок (PTHrP). На примере РПЖ было доказано, что взаимодействие ПСА и PTHrP приводит последний к способности активировать рецептор эндотелина и стимулировать остеогенез [23, 26].

При смешанных М наблюдается активация остеобластов и остеокластов. Повышенная активность формирования костного матрикса определяется активацией остеобластов, но в таких очагах также отмечается усиление процессов резорбции КТк [27].

Процессы лизиса и пролиферации сочетаются в большинстве костных М. При экспериментальных исследованиях ксенотрансплантированного рака молочной железы на начальных этапах развития остеобластических М отмечались процессы остеолита с повышением уровня маркеров лизиса КТк, что связано с повышением активности остеокластов [28]. Повышение уровня факторов лизиса

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КТк в СК наблюдается при обоих типах метастазирования в скелет.

Терапевтические опции, предлагаемые для лечения множественных М в костях, ранее сводились к применению препаратов кальция и анаболических стероидов, позднее — аналогов пирофосфата — бисфосфонатов. В последние годы на основании информации о сигнальных путях, опосредующих процессы костного обмена, разработан и успешно применяется препарат, представляющий собою структурный и биологический аналог ОПТ — полностью человеческое моноклональное антитело (МкАТ) к лиганду RANKL, не стимулирующее продукцию нейтрализующих антител [29]. Интерес вызывает сравнение эффективности и безопасности указанных выше препаратов, а также оценка в процессе лечения динамики в СК значимых в метаболизме КТк маркерных соединений.

Целью нашего исследования явилось обоснование выбора терапевтической тактики у пациентов с костными М РПЖ на основе уточнения отдельных аспектов влияния на костный метаболизм бисфосфоната и антирезорбтивного МкАТ.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на материале наблюдения за 50 пациентами с РПЖ, у которых на разных этапах течения заболевания выявлено метастатическое поражение костей. 25 больных (1-я группа) после включения в исследование получали антирезорбтивное МкАТ, 25 пациентов (2-я группа) — бисфосфонат золедроновой кислоты.

**Характеристика обследования пациентов и проведенного лечения.** На момент включения в исследование по 15 пациентов каждой из групп получали гормонотерапию; по 10 больных из 1-й и 2-й групп нуждались в цитотоксической химиотерапии. Все они получали доцетаксел 75–100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед на фоне ежедневного приема препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>. Больные 1-й группы получили от 4 до 18 подкожных введений МкАТ (деносумаба), больные 2-й группы — от 6 до 18 внутривенных введений бисфосфоната.

Перед началом терапии все пациенты были обследованы (компьютерная томография органов грудной, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием; остеосцинтиграфия; оценка интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы; оценка статуса по шкале ECOG; определение в СК уровня кальция, креатинина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, маркеров ПСА).

Оценку ответа на лечение (контрольное рентгенологическое и скintiграфическое обследование) проводили через 3; 6 и 12 мес и (у части больных) через 18 мес; ежемесячно выполняли мониторинг интенсивности болевого синдрома, статуса по шкале ECOG, уровня в СК кальция, креатинина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, ПСА.

Исследовали динамику маркеров костного обмена — уровень N-терминального пропептида проколлагена I типа/P1NP и TRAP (Bone TRAP-5b).

Характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Особенности очагов поражения костей у больных РПЖ отображены в табл. 2. Как видно из таблиц, обе группы были сходны по основным параметрам.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Характеристика	1-я группа (n = 25), %	2-я группа (n = 25), %
Средний возраст, лет	65 ± 7	66 ± 6
Статус по шкале ECOG, баллов		
0–1	80	84
2	20	16
<b>Лечение при развитии М в костях (до включения в исследование)</b>		
Химиотерапия	40	40
Гормонотерапия	60	60
Не получали лечения	0	0
1-я линия	20	24
2-я и более линий	80	76
Лучевая терапия	56	60
Другие бисфосфонаты	80	32
<b>Локализация метастатического поражения</b>		
Только кости	56	64
Кости и лимфатические узлы	16	16
Кости и висцеральные органы	28	20

Таблица 2

Характеристика костных М у пациентов с РПЖ, включенных в исследование

Характеристика	1-я группа (n = 25), %	2-я группа (n = 25), %
<b>Время выявления М в костях</b>		
Во время первичной диагностики	12	16
12–24 мес	60	56
24 мес и больше	28	28
<b>Время от выявления М в костях до включения в исследование</b>		
0–12 мес	12	12
12–24 мес	52	48
24 мес и больше	36	40
<b>Локализация костных М</b>		
Позвоночник	36	32
Позвоночник и другие зоны	48	52
Другие зоны	16	16
<b>Локализация патологических переломов и осложнений, связанных с ними</b>		
Позвонки	20	16
Позвонки и другие кости	8	12
Другие кости	8	4
Компрессия спинного мозга	4	0
Потребность в хирургическом лечении	12	4
Потребность в лучевой терапии	16	12

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам мониторинга ответа на лечение и его переносимости оценены эффективность и безопасность проведенной терапии, а также информативность исследованных лабораторных показателей.

Результаты рентгенологической оценки эффективности проведенного лечения представлены в табл. 3. Костные метастатические очаги при РПЖ носят в подавляющем большинстве

случаев склеротический характер, что делает затруднительным корректную рентгенологическую оценку положительной динамики. Потому авторами признано целесообразным выделить рентгенологическую стабилизацию процесса, которая в ходе оценки эффективности лечения дополнялась радионуклидным обследованием, и только совокупный анализ каждой клинической ситуации с использованием этих двух методов давал возможность сделать вывод об истинной динамике процесса в КТк. Появление новых очагов однозначно указывало на прогрессирование заболевания. В 1-й группе очаги поражения появлялись позже и реже, чем во 2-й, хотя из-за малочисленности групп разница между ними статистически не достоверна.

Таблица 3

Оценка эффективности проведенного лечения по данным компьютерной томографии

Характеристика	1-я группа (n = 25), %			2-я группа (n = 25), %		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Стабилизация процесса	100	100	88	100	92	80
Появление новых костных очагов	0	0	12	0	8	20

Результаты радионуклидного исследования костной системы с технецием-99<sup>m</sup> представлены в табл. 4. Приведенные данные (см. табл. 3 и 4) свидетельствуют о более раннем ответе на лечение у пациентов 1-й группы. В целом, общий ответ на терапию в 1-й группе к 12-месячному сроку наблюдения составил 88% (из них 76% — положительная динамика), во 2-й группе — 80% (из них положительная динамика у 44%).

Таблица 4

Результаты радионуклидного исследования КТк с технецием-99<sup>m</sup>

Характеристика	1-я группа (n = 20), %			2-я группа (n = 20), %		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Уменьшение накопления технеция-99 <sup>m</sup>	20	60	76	12	36	44
Стабилизация процесса	80	40	12	88	56	36
Появление новых костных очагов	0	0	12	0	8	20

Важный показатель эффективности проводимой терапии — частота костных осложнений — приведен в табл. 5. Прослеживается убедительная тенденция к уменьшению числа костных осложнений в 1-й группе, что означает меньшую потребность в дополнительном лечении.

Уровень кальция в крови больных 1-й группы имел недостоверную тенденцию к снижению на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на прием препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub>. У пациентов 2-й группы этот показатель не претерпевал значительных колебаний на протяжении всего периода наблюдения. Ни в одной группе не было пациентов с клинически значимой гиперкальциемией.

Интересна динамика уровня TRAP (Bone TRAP-5b) на фоне проводимой терапии. Референтные значения данного показателя у мужчин — 1,5–4,7 ЕД/л. До начала лечения отмечалось повышение уровня TRAP в 1-й группе до 15,4 ± 4,6 ЕД/л, во 2-й — до 14,7 ± 5,5 ЕД/л. В процессе терапии у пациентов 1-й группы показатель снижался до 8,2 ± 2,3 ЕД/л к 3 мес, а к 6 мес — до нормы. Во 2-й группе динамика нормализации уровня Bone TRAP-5b была несколько медленнее — к 3 мес лечения — 10,6 ± 4,0 ЕД/л, к 6 мес — 8,7 ± 2,9 ЕД/л, к 12 мес — 5,1 ± 2,3 ЕД/л. В обеих группах у пациентов, которые в разные сроки наблюдения продемонстрировали прогрессирование заболевания, уровень Bone TRAP-5b повышался.

Таблица 5

Костные осложнения на фоне проводимого лечения

Характеристика	1-я группа (n = 20), %	2-я группа (n = 20), %
Патологические переломы	0	12
Компрессия спинного мозга	0	4
Потребность в лучевой терапии	8	16
Потребность в хирургическом лечении	0	4
Потребность в дополнительном обезболивании	4	16

Уровень N-терминального пропептида проколлагена I типа/P1NPB (референтные значения у мужчин старше 30 лет — 10,2–86,0 нг/мл) у пациентов обеих групп до начала лечения был значительно повышен — до 478,9 ± 125,3 нг/мл (1-я группа) и до 397,5 ± 87,8 нг/мл (2-я группа). К концу 3-месячного срока наблюдения уровень понизился в 1-й группе до 135,0 ± 66,9 нг/мл и до 195,8 ± 52,9 нг/мл — во 2-й. После терапии на протяжении 6 мес в 1-й группе маркер практически нормализовался (92,5 ± 25,1 нг/мл), во 2-й — несколько превышал норму (115,5 ± 34,9 нг/мл). К 12 мес наблюдения в обеих группах уровень маркера определялся в пределах нормы. Значительное повышение уровня N-терминального пропептида проколлагена I типа/P1NPB отмечен у больных обеих групп, у которых появились новые костные очаги метастазирования.

Исследование уровней щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы не продемонстрировало никаких примечательных закономерностей в процессе лечения. Динамика уровня ПСА была достаточно хаотична и отличалась только в подгруппе пациентов, которые получали химиотерапевтическое лечение. В процессе наблюдения за пациентами как 1-й, так и 2-й групп не выявлено закономерности, связанной с проведением антирезорбтивной терапии.

Проведен также сравнительный анализ динамики снижения интенсивности болевого синдрома (табл. 6). На начальных этапах терапии у пациентов 1-й группы интенсивность болевого синдрома снижается активнее, чем во 2-й группе, однако, чем продолжительнее период наблюдения, тем меньше эти различия.

Таблица 6

Оценка интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы

Сроки наблюдения, мес	Интенсивность в баллах (средняя)	
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
1	7,2	7,0
2	5,1	5,9
3	4,1	5,2
4	3,8	4,7
5	3,4	4,3
6	2,9	3,9
7	2,7	3,2
8	2,3	2,6
9	2,2	2,4
10	2,1	2,3
11	1,9	2,1
12	1,8	1,9

Статус по шкале ECOG (табл. 7) является интегральным показателем физической активности и качества жизни пациентов. Оценка значимых показателей шкалы ECOG свидетельствует, что динамика улучшения общего соматического статуса на фоне лечения близка к динамике снижения интенсивности болевого синдрома. В начальные сроки она более активна у пациентов 1-й группы, в ходе наблюдения значения показателей в группах выравниваются. Так, в начале терапии в обеих группах статус по шкале ECOG несколько превышает 3 балла (часть больных нуждаются в постоянном уходе и не покидают кровать из-за боли), к 3-месячному сроку наблюдения в 1-й группе этот показатель у большей части пациентов не превышает 2 балла, во 2-й — 2,5 балла. Физическая активность пациентов значительно повышается в обеих группах. После 6 мес наблюдения тенденция сохраняется, к 1 году лечения статус пациентов близок к 1,0 балла по шкале ECOG — физическая активность у части больных обеих групп восстановлена.

Таблица 7

Изменение статуса по шкале ECOG на фоне лечения

Сроки наблюдения, мес	Статус в баллах (средний)	
	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
1	3,16	3,08
2	2,40	2,92
3	1,86	2,40
4	1,75	1,90
5	1,58	1,72
6	1,40	1,52
7	1,36	1,50
8	1,28	1,36
9	1,12	1,20
10	1,02	1,12
11	1,00	1,04
12	0,96	1,00

Одним из важных показателей является переносимость препаратов, используемых в составе терапевтических программ. Нередко у пациентов с РПЖ исходно снижается функция почек, что сказывается на уровне креатинина, особенно у больных, которые получают химиотерапию. Влияние на уровень креатинина — один из основных параметров

безопасности. У больных обеих групп уровень креатинина был исходно повышен в пределах I степени NCI CTCAE v. 4. В процессе лечения у пациентов 1-й группы уровень креатинина имел тенденцию к понижению, 2-й группы — к повышению, оставаясь в пределах I степени NCI CTCAE v. 4. Следует отметить, что в ходе терапии в обеих группах отмечались пирогенные реакции, обострение болевого синдрома, появление суставной и мышечной боли. В 1-й группе интенсивность и частота перечисленных побочных эффектов существенно ниже (табл. 8); проводимое лечение значительно реже сказывалось на качестве жизни.

Таблица 8

Побочные эффекты проводимого лечения

Характеристика	1-я группа (n = 20), %	2-я группа (n = 20), %
Усиление болевого синдрома, артралгии	12	88
Повышение температуры тела	4	60
Миалгия	8	60

## ВЫВОДЫ

1. Применение антирезорбтивного МкАТ или бисфосфоната в лечении костных М у больных РПЖ позволяет улучшить результаты противоопухолевой химио- и гормонотерапии, снизить интенсивность болевого синдрома, сохранить и улучшить качество жизни пациентов, а также уменьшить частоту инвалидизирующих костных событий.

2. Информативными для оценки активности патологических процессов, связанных с метастазированием РПЖ в кости, являются уровни в СК маркера формирования костного матрикса N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и TRAP (Bone TRAP-5b).

*Работа выполнена в рамках ведомственного заказа ОБФМБ НАН Украины 2.2.5.387 «Індивідуалізація лікування хворих на первинні та метастатичні пухлини кісток» (0113U008331, 2014–2016).*

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001; **92**: 460–70.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; **12**: 1260–8.
- Connolly JA, Shinohara K, Presti JCJ. Local recurrence after radical prostatectomy: Characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996; **47**: 225–31.
- Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 1996; **17**: 308–32.
- Yaturu S, DePrisco C, DjoDjo S. Effect of bisphosphonates in osteoporosis secondary to LHRH analogs for prostate cancer abstract. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 474.
- Демидко ЮЛ, Абулгаева БД, Винаров АЗ, Безруков ЕА. Костный обмен при местно-распространенном и диссеминированном раке предстательной железы. *Онкоурология* 2008; **2**: 40.

7. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–7.

8. Quinn JMW, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient for both human and mouse osteoclast formation in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 4424–7.

9. Schaffer DL, Pendergrass HP. Comparison of enzyme, clinical, radiographic, and radionuclide method of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology* 1976; 121: 431.

10. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 869–79.

11. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305–11.

12. Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, et al. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. *Cancer* 1983; 51: 918–24.

13. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997; 103: 427–36.

14. Карякин ОБ, Матвеев БП, Матвеев ВБ и др. Зомета в терапии рака предстательной железы с метастатическим поражением костей на фоне андрогенной депривации (результаты Российского многоцентрового исследования). *Онкоурология* 2007; (2): 56–60.

15. Cramer SD, Chen Z, Peehl DM. Prostate specific antigen cleaves parathyroid hormone-related protein in the PTH like domain: inactivation of PTHrP-stimulated cAMP accumulation in mouse osteoblast. *J Urol* 1996; 156: 526–31.

16. Sells Galvin RJ, Gatlin CL, Horn JW, Fuson TR. TGF- $\beta$  enhances osteoclast differentiation in hematopoietic cell cultures stimulated with RANKL and M-CSF. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265A: 233–9.

17. Brown JM, Corey E, Lee ZD, et al. Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 611–6.

18. Bruder JM, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen deprivation abstract. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 411.

19. Cecchini MG, Wetterwald A, van der Pluijm G, Thalmann GN. Molecular and biological mechanism of bone metastasis. *EAU Update Series* 2005; 3: 214–26.

20. Persival RC, Urvin GH, Harris S, et al. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 41–9.

21. Zhang J, Dai J, Yao Z, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res* 2003; 63 (22): 7883–90.

22. Yonou H, Kanomata N, Goya M, et al. Osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor decreases human prostate cancer burden in human adult bone implanted into nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res* 2003; 63: 2096–102.

23. Saylor PJ, Smith MR. Bone health and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13 (1): 20–7.

24. Cenni E, Perut F, Granchi D, et al. Primitive and bone metastatic renal carcinoma cells promote osteoclastogenesis through endothelial cells. *Ant Res* 2006; 26: 3065–70.

25. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350 (17): 1655–64.

26. Chirgwin JM, Mohammad KS, Guise KS. Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4 (3): 308–18.

27. Волков НМ. Механизм развития метастазов в кости. *Практ онкол* 2011; 12 (3): 97–102.

28. Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer Biol Ther* 2006; 5 (9): 1078–81.

29. Roodman GD, Dougal WC. RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 (1): 92–101.

### MODERN ALGORITHM OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WITH BONE METASTASES

O. V. Ponomarova, N. K. Ternovoy, E. V. Tuz, N. N. Kolotilov, V. M. Pivniuk, V. N. Grigorenko, V. S. Sakalo, P. G. Yakovlev, A. V. Sakalo, S. I. Boychuk, T. A. Gobatiuk, N. P. Ogorodnikova, T. B. Dehtiar, T. B. Grushinskaya, I. V. Vovchenko, V. E. Cheshuk, A. N. Kliusov

**Summary. Objective:** to substantiate the choice of therapeutic tactics in patients with bone metastases of prostate cancer (PC) on the basis of clarifying certain aspects of the effect of anti-resorptive drugs on bone metabolism. **Object and methods:** 50 patients with PC who had metastatic bone lesions at different stages of the disease: 25 patients (group 1) received anti-resorptive monoclonal antibody therapy, 25 — treatment with bisphosphonate (group 2). The examination of patients included clinical, laboratory, instrumental methods in accordance with modern standards. **Results:** the total response to anti-resorptive therapy at 12 months of follow-up was 88% in group 1 (of which 76% — positive dynamics) and 80% in group 2 (positive for 44%) and the quality of life of patients was improved, the incidence of disabling bone events decreased, and the treatment had a favorable safety profile. The treatment has a favorable safety profile. When the treatment was effective, the serum content of the N-terminal propeptide procollagen type I (PINP) and tartrate resistant acid phosphatase (Bone TRAP-5b) decreased: by the 6–12<sup>th</sup> month of therapy. With the progression of the disease in different periods both markers levels are significantly increased. **Conclusion:** the inclusion of anti-resorptive therapy in the treatment algorithm for patients with bone metastases PCa meets the requirements of efficiency and safety; to monitor such treatment, serum levels of TRAP-5b enzyme and PINP bone matrix forming marker can be used as markers.

**Key Words:** prostate cancer, bone metastases, drug therapy, anti-resorptive mAb, bisphosphonate, efficacy, quality of life of patients.

#### Адрес для переписки:

Пономарева О.В.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии  
им. П.Е. Кавецкого НАН Украины  
E-mail: pola.pola59@gmail.com

Получено: 14.06.2017