

Патогенез, факторы прогноза и профилактика костных осложнений у больных кастрационно-резистентным метастатическим раком предстательной железы

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, К.М. НЮШКО, А.Д. КАПРИН

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва

The pathogenesis, predictors, and prevention of bone complications in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer

B.YA. ALEKSEYEV, K.M. NYUSHKO, A.D. KAPRIN

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) является прогностически неблагоприятным заболеванием, при котором стандартные методы гормонального воздействия неэффективны. Частое метастатическое поражение костей является причиной развития костных осложнений, что существенно ухудшает качество и продолжительность жизни пациентов. Приведены результаты исследований, оценивших причины развития и прогрессии костных метастазов у больных КРРПЖ, дана характеристика основных факторов прогноза развития костных осложнений у данного контингента больных, а также изложены методы профилактики и терапии данных осложнений.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, костные осложнения, факторы прогноза, компрессия спинного мозга, патологические переломы.

Castration-resistant metastatic prostate cancer (CRMPC) is a prognostically unfavorable disease, for which conventional hormonal methods are ineffective. Frequent metastatic involvement of bones is a cause of their complications, which substantially worsens quality of life and survival in patients. The paper gives the results of investigations to assess the cause and progression of bone metastases in patients with CRMPC, characterizes the main predictors of bone complications in this category of patients, and outlines methods for the prevention and therapy of these complications.

Key words: castration-resistant prostate cancer, bone complications, predictors, spinal cord compression, pathological fractures.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Ежегодно в мире регистрируют более 600 000 новых случаев РПЖ. Именно поэтому диагностике и лечению этой патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в России. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на 1-е место в структуре онкологической патологии. В России в 2011 г. зарегистрировано 28 552 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100 000 мужского населения. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя. Локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный — у 34,9% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных. Стадия заболевания не была установлена у 1,8% больных. Неутешительным остается и показатель смертности от РПЖ. Так, в 2011 г. в России от РПЖ умерло 10 555 мужчин, прирост данного показателя за 10 лет составил 57,56% [1].

РПЖ является относительно медленно прогрессирующим заболеванием. С момента возникновения клинически значимого РПЖ до появления симптоматики заболевания может пройти 15–20 лет. На ранних стадиях заболевание протекает бес-

симптомно, и часто больной обращается к врачу, когда проведение радикального лечения невозможно. Результаты ряда исследований показали, что проведение скрининговых программ с целью выявления РПЖ на ранних стадиях и раннее начало лечения локализованных форм заболевания способствует повышению 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 основным методом лечения больных диссеминированным РПЖ является гормональная терапия (ГТ). Посредством применения андрогендепривационной терапии удается достичь стабилизации заболевания более чем у 90% пациентов [6], но среднее время до прогрессирования после проведенной ГТ при метастатическом РПЖ составляет около двух лет [7]. Пациенты, у которых наблюдается прогрессирование опухолевого процесса на фоне сохраняющегося кастрационного уровня тестостерона, переходят в стадию так называемого кастрационно-

резистентного РПЖ (КРРПЖ). Кроме того, у некоторых больных опухоль изначально является резистентной к гормональному воздействию. Средняя продолжительность жизни пациентов данной группы составляет около 6-12 мес. Распространенный КРРПЖ является не только прогностически неблагоприятным заболеванием и существенно ухудшает качество жизни больных [8]. В ряде публикаций продемонстрировано 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.

Патогенетические механизмы формирования, развития и прогрессии костных метастазов у больных КРРПЖ

У больных диссеминированным РПЖ с наибольшей частотой локализация метастатических очагов наблюдается 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]. Комплексные реципрокные взаимодействия между опухолевыми клетками и костным компонентом объясняют тропность метастазирования в кости и наличие характеристик остеобластического компонента в метастатических очагах. В отличие от ряда других опухолей метастазы РПЖ являются остеобластическими. Чаше поражаются кости позвоночника, таза, ребра, 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 симптомом метастатического поражения костей у больных РПЖ является боль. Кроме того, наличие метастазов в позвоночнике 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 отличие от остеолитических метастазов патологические переломы длинных трубчатых костей наблюдаются крайне редко. За счет повышенного накопления кальция в зонах остеобластической трансформации костей при их метастатическом поражении часто развивается гипокальцемия. Тем не менее, несмотря на то, что данный симптом достаточно часто отмечают у больных РПЖ, его клиническое проявление зачастую отсутствует. У больных РПЖ с наличием метастазов в костях часто выявляют нормохромную анемию, которая связана как с интоксикационным синдромом, так и с поражением красного костного мозга в губчатом веществе плоских костей (прежде всего костей таза).

Несмотря на то, что метастазы в костях у больных РПЖ являются остеобластическими на основании данных лучевого обследования и характеризуются как зоны уплотнения костной ткани, в этих очагах наблюдаются как процессы активации пролиферации и минерализации костного матрикса, так и повышенной костной резорбции. Патологическая дестабилизация процессов ремоделирования кости с чрезмерной активацией остеобластов и остеокластов сопровождается дезорганизацией синтеза вещества кости с нарушенными биомеханическими качествами. 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 костях без метастазов [12, 13]. Кроме того, у больных с костными метастазами отмечено повышение уровня биологических маркеров активности остеокластов. Достоверно не определено, является ли повышенная активность остеокластов следствием нормальных процессов ремоделирования костной ткани, либо она связана с патологической гиперстимуля-

цией избыточным количеством остеобластов [13]. Установлено, что 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 этих 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], а 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 (рис. 1).

Среди данных факторов основными являются эндотелин-1 (ET-1), белки костного морфогенеза (BMPs), инулиноподобный фактор роста (IGF) I и II типов, TGF- β , опухоль-ассоциированные простатспецифические сериновые 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 гематопозитических стволовых клетках и остеокластах. Экспрессия RANK клетками костных метастазов 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, 20]. Экспрессия RANKL остеокластами координирует процессы ремоделирования костной ткани, запуская механизмы активации остеокластов и резорбции костного матрикса с последующей пролиферацией остеобластов в зоне резорбции, синтезом ими коллагена и его минерализацией. Установлено, что у больных РПЖ экспрессия RANKL наблюдается исключительно клетками костных метастазов, но не первичной опухолью. Активирующее действие лиганда RANKL на остеокласты ингибируется белком OPG, который также синтезируется остеобластами в ответ на гормональное воздействие эстрогенами и рядом других анаболических стероидов. OPG выступает в роли антагониста, препятствуя связыванию RANKL с рецептором RANK. Кроме того, данный белок играет существенную роль в хемотаксисе фактора некроза опухоли (TNF), а также индуцирующего апоптоз лиганда (TRAIL). Известно, что у больных РПЖ OPG предотвращает индуцированный лигандом TRAIL апоптоз опухолевых клеток, что, возможно, свидетельствует о его роли как фактора выживания опухолевых клеток [17, 18, 20].

Таким образом, остеобластические костные метастазы у больных КРРПЖ характеризуются повышением активности как остеобластов, так и остеокластов [19, 20]. Ряд опухоль-ассоциированных факторов, таких как ET-1, BMPs, IGF непосредственно провоцируют активизацию 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. Резорбция кости остеокластами сопровождается экспрессией костно-ассоциированных факторов TGF- β , IGF, bFGF, которые способны непосредственно индуцировать пролиферацию клеток опухоли, их миграцию, метастазирование и адгезию к костному матриксу.

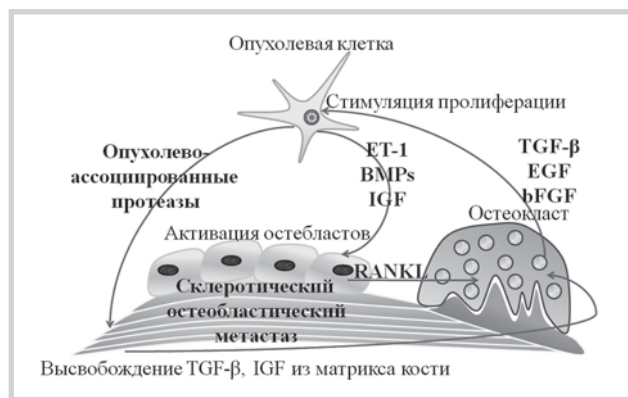


Рис. 1. Патофизиология «порочного круга» остеобластических метастазов.

Факторы прогноза развития скелетных осложнений у больных РПЖ

При развитии кастрационно-резистентной фазы заболевания риск развития костных осложнений у больных РПЖ существенно возрастает. При этом 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 осложнений у больных распространенным КРРПЖ сроки развития данных осложнений могут существенно варьировать. У ряда больных костные осложнения развиваются в течение нескольких месяцев после подтверждения кастрационной резистентности заболевания, у других пациентов этот период времени может быть пролонгирован до нескольких лет [9]. Прогноз заболевания во многом определяется агрессивностью опухоли, а также рядом дополнительных прогностических факторов.

Определение группы риска развития костных осложнений у больных КРРПЖ крайне актуально при выборе тактики лечения и назначении определенного спектра медикаментозных препаратов. Было показано, что ряд прогностических факторов в большей степени ассоциированы с показателями выживаемости больных, чем с вероятностью развития костных осложнений. Факторами неблагоприятного прогноза при оценке выживаемости, по данным ряда исследований, явились наличие низкодифференцированной опухоли, уровень гемоглобина ниже нормального, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, а также гипоальбуминемия. По данным ряда исследований [21, 22], при достоверном влиянии данных прогностических факторов на выживаемость больных РПЖ четкой корреляции этих предикторов с вероятностью развития костных осложнений отмечено не было. Этот факт позволяет определить подгруппу больных с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания, у которых высокий риск прогрессии и смерти от РПЖ позволяет потенциально отказаться от терапии, направленной на профилактику развития костных осложнений, в связи с низкой выживаемостью и невысокой вероятностью развития данных осложнений за столь непродолжительный период времени. При этом 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 костной боли, а также концентрация маркера резорбции костной ткани N-телопептида коллагена 1-го типа [9]. По данным многофак-

торного регрессионного анализа, наибольшее прогностическое значение среди этих факторов имели только костная боль и количество метастатических очагов в костях. Так, отмечено, что при наличии у пациента выраженной костной боли 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 [23, 37]. Так, в подгруппе больных с количеством метастатических очагов в костях ≥ 6 риск развития компрессии спинного мозга был достоверно выше, чем в контрольной группе [23].

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 [24, 25]. В то же время, не все исследования подтвердили наличие значимой корреляции между длительностью проводимой ГТ и риском развития костных осложнений у больных КРРПЖ. Вероятно, данный факт связан с существенно менее продолжительной медианой выживаемости в подгруппе больных КРРПЖ по сравнению с пациентами, страдающими гормончувствительным заболеванием и наличием недостаточного количества времени, необходимого для развития данных осложнений [9, 26].

Таким образом, у больных КРРПЖ существует высокий риск смерти от прогрессирования заболевания. Наиболее высокий риск развития костных осложнений у больных КРРПЖ существует в подгруппе пациентов с костной болью и распространенностью заболевания. Профилактические мероприятия, направленные на профилактику и снижение риска развития костных осложнений у больных КРРПЖ, следует проводить при наличии массивного метастатического поражения костей и выраженном болевом синдроме.

Методы профилактики развития костных осложнений у больных КРРПЖ

Терапия, проводимая с целью профилактики развития костных осложнений, может быть специфической, направленной непосредственно на опухолевую ткань и неспецифической, направленной на укрепление костной ткани и снижение процессов ее резорбции. Лечение КРРПЖ является сложной и актуальной проблемой. После проведения кастрационной ГТ немногие схемы лечения оказываются эффективными при прогрессировании процесса. Потеря зависимости опухолевых клеток от уровня тестостерона может иметь несколько механизмов: мутация андрогенных рецепторов, гиперэкспрессия андрогенных рецепторов в результате амплификации генов, стимуляция рецепторов факторами роста и активаторами транскрипции. В связи с этим для лечения КРРПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормонорезистентности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоканазол, аминоглутемид), селективные ингибиторы цитохрома P450 — кофермента CYP17 (абиратерон), больших доз антиандрогенов (бикалутамид 150 мг), ингибиторов факторов роста, вакцины, химиотерапия. При наличии симптомов заболевания и костной боли возможно применение симптоматической паллиативной лучевой терапии на наиболее болезненные участки пораженных костных тканей и конгломераты лимфатических узлов, применение бифосфонатов и радиофармпрепарата ^{153}Sm и ^{89}Sr , а также новые радиофармпрепараты (альфарадин) (рис. 2).

Стандартным лечебным подходом у больных КРРПЖ при прогрессировании заболевания на фоне отмены антиандрогенов или проведения ГТ второй линии является химиотерапия доцетакселом в комбинации с преднизолоном, которая позволяет увеличить продолжительность жизни больных, однако ремиссии, достигаемые при применении данной комбинации, как правило, не являются продолжительными. Кроме того, у ряда больных лечение доцетакселом приходится отменять вследствие развития токсических реакций и осложнений [27]. После проведения хи-

миотерапии немногие схемы лечения оказываются активными при прогрессировании процесса. При развитии прогрессирования на фоне лечения доцетакселом или при его отмене вследствие токсичности в настоящее время не существует стандартного варианта специфического лечения.

При развитии костных осложнений у больных КРРПЖ прогноз заболевания крайне неблагоприятен. Рядом исследований показано, что время до развития костных осложнений является значимым фактором прогноза выживаемости у больных КРРПЖ [9, 33]. В этой связи терапия должна быть направлена на профилактику развития, диагностику, мониторинг и терапию данных осложнений [28, 31, 34, 36]. 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.

Терапия бисфосфонатами используется для сдерживания резорбции костей под действием остеокластов и предшественников остеокластов у больных ГРРПЖ, что обеспечивает эффективное лечение костных осложнений и уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. В крупном исследовании III фазы [28], включившем 643 больных РПЖ с костными метастазами, которых рандомизировали на терапию золедроновой кислотой в дозе 8 или 4 мг каждые 3 нед 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, наблюдались 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 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 [29]. Перед началом приема бисфосфонатов пациентов следует обследовать у дантиста. Риск некроза челюсти возрастает при наличии в анамнезе травмы челюстно-лицевого хирургического вмешательства или инфекции, а также длительного внутривенного приема бисфосфонатов [30].

Применение ингибитора лиганда RANKL препарата деносумаб, 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 деносумаба 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 деносумаба и 17,1 мес в группе золедроновой кислоты, $p=0,008$) и снижении вероятности их развития [31].

Перспективным направлением в лечении КРРПЖ является применение препаратов, направленных на ингибирование фермента CYP17, являющегося одним из коэнзимов цитохрома P450. Этот фермент играет ключевую роль в синтезе тестостерона из внегонадных андрогенов и холестерина в надпочечниках, яичках и других органах и тканях. Препарат абиратерона ацетат относится к новому классу лекарственных препаратов, в основе механизма действия которых лежит подавление синтеза тестостерона в организме больного РПЖ путем селективного ингибирования активности фермента CYP17A1 в тканях яичек, надпочечников, а также непосредственно в опухолевой ткани, которая приобретает способность к самостоятельному синтезу андрогенов, активируя собственный рост. Максимально возможное подавление продукции тестостерона является патогенетически оправданной лечебной тактикой, так как в основе развития КРРПЖ, по совре-



Рис. 2. Варианты лечебной тактики у больных КРРПЖ до начала химиотерапии.

менным представлениям, лежит существенное увеличение чувствительности андрогенных рецепторов в клетках опухоли предстательной железы, что приводит к их активации даже в условиях низких концентраций тестостерона [32]. В крупном рандомизированном исследовании, включившем 1195 больных КРРПЖ, за медиану периода наблюдения 20,2 мес продемонстрировано достоверное преимущество абиратерона по сравнению с плацебо не только в повышении показателей общей выживаемости больных (15,8 мес против 11,2 мес, $p<0,001$) [33], но и в снижении вероятности возникновения, а также удлинении периода времени до развития скелетных осложнений (25 мес против 20,3 мес, $p=0,0001$) [34].

В настоящее время фазу клинических испытаний проходит ряд препаратов, продемонстрировавших интригующие результаты у больных КРРПЖ. Так, в исследовании II фазы по изучению эффективности ингибитора ангиогенеза препарата кабозантиниб продемонстрированы удовлетворительные результаты в виде снижения частоты развития костной боли, риска развития костных осложнений и сокращения количества костных очагов по результатам радиологического обследования [35]. Интригующие результаты получены при использовании инновационного радиофармпрепарата изотопа радия-223 (альфарадин) со способностью к селективному накоплению в костных очагах, также продемонстрировавшего повышение выживаемости и снижение частоты развития костных осложнений у больных КРРПЖ [36]. Очевидно, что эффективность новых препаратов в отношении снижения степени выраженности болевого синдрома, улучшении соматического статуса больных связана не только с уменьшением риска развития костных осложнений, но и с непосредственным противоопухолевым эффектом посредством сокращения распространенности заболевания.

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 ткани, проявляющееся формированием костного матрикса с измененными биомеханическими свойствами, что снижает прочность костной ткани и способствует возникновению костных осложнений. Наиболее значимыми факторами прогноза развития костных осложнений у больных КРРПЖ являются выраженность костной боли и распространенность опухолевого процесса в костной ткани (количество костных очагов). Помимо непосредственного 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 их развитие существенно ухудшает прогноз заболевания и выживаемость больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М.; 2012.
2. Ilic D., O'Connor D., Green S.T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (3): 279–85.
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; 58 (3): 417–24.
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd. et al. PLCO Project Team. 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: 804–18.
7. Abrahamson Per-Anders. Revolutions in the management of hormone-refractory prostate cancer. *Eur. Urol*. 2003; Suppl. 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: 2506–13.
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): 633–8.
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: 173–82.
11. Clarke N.W., McClure J., George N.J. Osteoblast function and osteomalacia in metastatic prostate cancer. *Eur. Urol*. 1993; 24: 286–90.
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: 858–64.
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: 1248–53.
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: 337–42.
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: 1619–23.
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): 652–61.
20. Reddi A.H., Roodman D., Freeman C. et al. Mechanisms of tumor metastases to the bone: challenges and opportunities. *J. Bone Miner. Res*. 2003; 18: 190–4.
21. Halabi S., Small E.J., Kantoff P.W., Kattan M.W., Kaplan E.B., Dawson N.A. et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Clin. Oncol*. 2003; 21: 1232–7.
22. Smaletz O., Scher H.I., Small E.J., Verbel D.A., McMillan A., Regan K. et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20: 3972–82.
23. Bayley A., Milosevic M., Blend R., Logue J., Gospodarowicz M., Boxen I. et al. A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. *Cancer*. 2001; 92: 303–10.
24. Daniell H.W., Dunn S.R., Ferguson D.W., Lomas G., Niazi Z., Stratte P.T. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Urol*. 2000; 163 (1): 181–6.
25. Krupski T.L., Smith M.R., Chan Lee W., Pashos C.L., Brandman J., Wang Q. et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer*. 2004; 101 (3): 541–9.
26. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J. Urol*. 2002; 168 (3): 1005–7.
27. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351 (15): 1502–12.
28. George R., Jeba J., Ramkumar G., Chacko A.G., Leng M., Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008; (4): CD006716.
29. Saad F., Gleason D.M., Murray R., Tchekmedyian S., Venner P., Lacombe L. 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.
30. Aapro M., Abrahamsson P.A., Body J.J., Coleman R.E., Colomer R., Costa L. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann. Oncol*. 2008; 19 (3): 420–32.
31. 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): 813–22.
32. Gregory C.W., He B., Johnson R.T. et al. A mechanism of androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res*. 2001; 61: 4315–9.
33. Sathiakumar N., Delzell E., Morrissey M.A. et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Prostate Cancer Prostat. Dis*. 2011; 14: 177–83.
34. Sartor A.O., Heinrich D., O'Sullivan J.M. et al. Radium-223 chloride (Ra-223) impact on skeletal-related events (SREs) and ECOG performance status (PS) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: interim results of a phase III trial (ALSYMPCA). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2012; 30 (Suppl.): abstr. 4551.
35. Hussain M., Smith M.R., Sweeney C. et al. Cabozantinib (XL184) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): results from a phase II randomized discontinuation trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2011; 29 (Suppl.): abstr. 4516.
36. Parker C., Nilsson S., Heinrich D. et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2012; 30 (Suppl.): abstr. LBA4512.
37. Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., de Wit R., Tannock I., Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2010; 16: 203–11.

Поступила