

Национальный институт рака, Киев

БИСФОСФОНАТЫ И ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОСТЕЙ (обзор литературы)



П.А. Ковальчук, А.Г. Дедков,
С.И. Бойчук, И.Б. Волков

Адрес:
Ковальчук Павел Анатольевич
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Тел.: (044) 257-87-41
E-mail: dr.pavel.kovalchuk@gmail.com

Ключевые слова: бисфосфонаты, первичные злокачественные опухоли костей, стабильность эндопротезов.

Проведен анализ литературы с целью оценки перспективы использования бисфосфонатов в комплексном лечении первичных новообразований костей, обоснования патогенетических механизмов их терапевтического эффекта. В результате установлено, что бисфосфонаты, помимо антирезорбтивного действия на костную ткань, обладают противоопухолевым эффектом. Их применение в сочетании с химиотерапией способствует улучшению результатов комплексного лечения злокачественных костных опухолей. Бисфосфонаты способны повысить имплантационную стабильность эндопротезов после резекций костей.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные злокачественные опухоли костей встречаются относительно редко и преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста. Заболеваемость, по данным Национального канцер-регистра Украины, составляет 1,3 на 100 тыс. населения [1]. Основным методом лечения больных остеосаркомой высокой степени злокачественности является комбинация химиотерапии и хирургического вмешательства. Несмотря на значительный прогресс в лечении и достижение относительно высокой 5-летней выживаемости у этой категории больных, отмечается отсутствие дальнейшего прогресса в лечении этой нозологии на протяжении последних десятилетий. Химиотерапия достигла предела эффективности, а ее интенсификация не всегда коррелирует с лучшей выживаемостью. Перспективными направлениями для повышения эффективности лечения, по мнению ряда исследователей, является разработка и внедрение новых таргетных препаратов, ингибиторов ЦОГ-2, ингибиторов ангиогенеза [2, 3]. Одним из таких направлений являются исследования с применением бисфосфонатов (БФ) при первичных опухолях костей [4]. БФ — группа препаратов, применяемых в лечении нарушений метаболизма костной ткани. Благодаря своим свойствам после многочисленных исследований БФ нашли широкое применение в онкологической практике, особенно при лечении метастатических поражений костей, и практически не используются при первичных опухолях.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О БФ

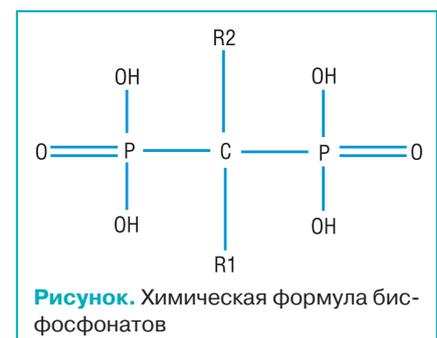
Впервые опыт использования БФ был опубликован в 1969 г. в журнале Lancet. Исследователи успешно применили этидронат у юноши с диагнозом прогрессиру-

ющей мышечной кальцификации с целью ингибирования гетеротопической кальцификации. В 1972 г. Н. Fleisch et al. показал, что БФ ингибируют резорбцию костной ткани остеокластами, что приводит к положительному кальциевому балансу.

БФ являются аналогами эндогенных пирофосфатов, однако отличаются наличием Р-С-Р-структуры (рисунок), которая обеспечивает их активность и связывание с костным матриксом, а также боковой цепи (R1 и R2), определяющей их антирезорбционную активность, побочные эффекты и механизм действия.

Механизм действия данной группы препаратов довольно сложный и заключается в нескольких путях влияния:

- ингибирование минерализации — предупреждают эктопическую оссификацию, что может найти свое применение для снижения кальцификации протезированных клапанов сердца [5];
- ингибирование кристаллизации — снижают растворимость веществ костной ткани, ингибируя формирование кристаллов [5];
- ингибирование резорбции костной ткани — вызывают множественные изменения остеокластов (потеря резорбирующей щеточной каемки, раз-



рушение цитоскелета и способность мигрировать или связываться с костью), что влияет на их способность резорбировать кость [6–8]. Кроме того, БФ действуют на остеобласты и макрофаги в зоне костной резорбции, ингибируя синтез остеокласт-стимулирующих факторов [9, 10];

- антиангиогенный эффект — снижают уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (bFGF) [11–13];
- влияние на иммунную систему — стимулируют продукцию цитокинов макрофагами и другими иммунными клетками [5];
- антипролиферативный эффект — БФ тормозят сращение опухолевых клеток с матриксом костей, также могут подавлять матриксные металлопротеиназы, которые используются опухолевыми клетками для внедрения в ткани и образования метастазов [14]. Ингибирование остеокластов приводит к снижению ИЛ-6 и освобождению фактора роста из матрикса костной ткани.

Выраженность клинического эффекта данных препаратов зависит от их аффинности (родственности) к кристаллам гидроксиапатита: клодронат $0,6 K_a \text{ л/моль} \times 10^6$; этидронат $1,2 K_a \text{ л/моль} \times 10^6$; ризендронат $2,2 K_a \text{ л/моль} \times 10^6$; ибандронат $2,4 K_a \text{ л/моль} \times 10^6$; алендронат $2,9 K_a \text{ л/моль} \times 10^6$; золендронат $3,5 K_a \text{ л/моль} \times 10^6$; K_a — константа [5]. Это свойство обуславливает депонирование вещества в скелете, диффузию в костной ткани, высвобождение из костной ткани, потенциальную рециркуляцию выделенного препарата обратно на поверхность кости и влияние на функции клеток костной ткани [5]. В настоящее время существует три поколения БФ. В табл. 1 представлены эти группы со сравнительной характеристикой их активности [5, 15].

Таблица 1 Антирезорбционная активность различных БФ (*in vitro*)

Препараты	Антирезорбционная активность
Первое поколение:	
этидронат	1
клодронат	10
тилудронат	10
Второе поколение:	
памидронат	100
алендронат	1000
Третье поколение:	
ибандронат	10 000
золендронат	20 000

Антирезорбционная активность БФ, указанная в табл. 1, определялась *in vitro*. Однако в клинических исследованиях эти данные не подтверждаются. Так, Diel и соавторы представили результаты рандомизированного исследования 3 групп больных с метастатическим поражением скелета при раке грудной железы. Пациенты 1-й группы получали 60 мг памидроната, 2-й группы —

900 мг клодроната в/в каждые 3 нед, 3-й группы — клодронат 2400 мг/сут внутрь. Курс лечения составил 18 мес. Снижение болевого синдрома в костях наблюдалось у 30% больных в 1-й группе, у 25% — во 2-й и у 15% — в 3-й. Вертебральные переломы наблюдались у 13; 12 и 20% пациентов соответственно. Таким образом, в клинических исследованиях отмечены различия в эффективности некоторых БФ, но они не так существенны, как при исследованиях *in vitro* [15].

В онкологической практике использование БФ изначально было направлено на лечение гиперкальциемии при злокачественных опухолях [16]. Считалось, что механизм действия БФ был направлен исключительно на стабилизацию костной ткани. Позже выяснилось, что они могут напрямую влиять на опухолевые клетки [17, 18]. И это было впервые продемонстрировано в исследовании С. Shipman et al. в 1997 г. у пациентов с миеломной болезнью [19]. Позже были опубликованы данные о применении БФ при метастатическом поражении скелета у пациентов с раком грудной железы. В последующем эффективность применения БФ была доказана во многочисленных исследованиях. В табл. 2 представлены рандомизированные исследования по изучению наиболее широко используемых БФ с точки зрения их влияния на основные клинические симптомы костных метастазов при разных солидных опухолях [15].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ БФ

Изучая механизмы действия БФ, мы заинтересовались противоопухолевым эффектом этих препаратов, а именно — влиянием на первично-злокачественные опухоли костей при использовании их в комбинации с химиотерапией.

Многочисленные экспериментальные исследования подтверждают предположение, что БФ активно действуют против остеосаркомы, самостоятельно или в комбинации с химиотерапией. Был изучен механизм действия алендроната, клодроната, бондроната, памидроната и золендроната у животных с остеосаркомой, а также на культурах человеческих клеток остеосаркомы [20–35].

На сегодняшний день основной проблемой в лечении сарком костей является химиорезистентность, и пациенты, опухоль которых проявила резистентность к системному лечению, остаются самыми тяжелыми. Арсенал основных активных противоопухолевых препаратов в терапии сарком костей уже давно доказан и остается достаточно ограниченным, что и побуждает исследователей к поиску новых препаратов.

Цель проведения цитогенетических исследований — объяснить развитие химиорезистентности злокачественных

опухолей. Анализ профиля экспрессии 30 клеток остеосаркомы пациентов идентифицировал 104 гена, имеющих отличия в экспрессии между благоприятной и неблагоприятной реакцией на химиотерапию [36]. Поразительным открытием было существенное снижение остеопротегерина, ингибирующего фактора остеокластогенеза. Дополнительные гены, участвующие в остеокластогенезе и резорбции кости, включая *annexin 2*, *SMAD*, *PLA2G2A* и *TGF-beta1*. Регулирующие внутриклеточный матрикс гены включали *desmoplakin*, *SPARCL1*, *biglycan* и *PECAM*. Переэкспрессия *desmoplakin* ($p=0,008$), *PECAM* ($p=0,028$) и *SPARCL1* ($p=0,00098$) была связана с благоприятной реакцией на химиотерапию, тогда как переэкспрессия *annexin 2* ($p=0,05$), *biglycan* ($p=0,025$) и *PLA2G2A* ($p=0,025$) — с неблагоприятной реакцией на химиотерапию. Это наводит на мысль, что взаимосвязь опухоли с микросредой является определяющим фактором реакции на химиотерапию. БФ могут действовать через разрушение этих взаимосвязей [37].

Анализируя все многочисленные исследования можно утверждать, что БФ — это новый подход к лечению злокачественных опухолей костей, однако их применение не может быть альтернативой химиотерапии как самостоятельного метода, лечение возможно только в комбинации БФ и химиотерапии.

БФ И ИМПЛАНТАЦИОННАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ

Реконструктивные вмешательства на костях с использованием имплантатов являются наиболее распространенными хирургическими вмешательствами для восстановления функции конечности. Длительная функция искусственного сустава предполагает надежную фиксацию его в костях. Одна из основных причин, ведущих к необходимости оперативного вмешательства для ревизии имплантата — асептическое расшатывание. В Калифорнийском университете в Лос-Анжелесе (UCLA), США, после установки протезов бедра в 11,6% случаев требуется ревизия из-за асептической нестабильности [38]. Даже современные бесцементные протезы и имплантаты с новейшей фиксацией *Compression* в 12% требуют оперативного вмешательства в первые 5 лет [39]. Цементные, бесцементные системы, системы с пористым покрытием и напылением гидроксиллапатитом имеют каждая свои достоинства, однако ни одна из них не дает полной гарантии долгосрочной стабильности интрамедуллярной ножки. Нестабильность имплантата возникает вследствие резорбции костной ткани в месте его контакта с костью. Стабильность имплантата зависит от процессов остеоинтеграции. Остеоинтеграция определяется как структурная и функ-

Таблица 2 Эффективность БФ у пациентов с солидными опухолями с метастазами в костях (плацебо-контролируемые исследования)

Автор	Препарат	Локализация опухоли	Количество больных (препарат/плацебо)	Выводы
McCloskey, 1998	Клодронат 1600 мг/сут внутрь	Множественная миелома	536 (264/272)	Снижение частоты невертебральных переломов на 50% (6,8%/13,2%), вертебральных переломов – на 17% (38%/55%), других патологических переломов – на 23% (45%/68%), тяжелой гиперкальциемии – на 50% (5,1%/10,1%)
Vorreuther, 1992	Клодронат 300 мг в/в 8 дней, 1600 мг внутрь ежедневно	Рак предстательной железы (гормоно-резистентный)	60 (35/25)	Снижение болевого синдрома у 71% пациентов, полное исчезновение болевого синдрома у 26% больных
Kanis, 1996	Клодронат 1600 мг/сут внутрь	Рак грудной железы	133 (66/67)	Уменьшение числа скелетных метастазов на 50% (32%/63%), числа пациентов с развившимися костными метастазами – на 26% (15%/19%), числа вертебральных переломов – на 29% (35%/54%), невертебральных переломов – на 75% (2%/8%)
Conte, 1996	Памидронат 45 мг в/в каждые 3–4 нед	Рак грудной железы	295	Увеличение времени до прогрессирования костных метастазов на 48%
Hortobagy, 1996	Памидронат 90 мг в/в каждые 4 нед	Рак грудной железы	382 (185/197)	Увеличение времени до первого клинического симптома на 47%. Непозвоночные переломы развились у 23% пациентов в группе памидроната и у 38% – в группе плацебо, гиперкальциемия – у 7 и 15% пациентов, потребность в лучевой терапии – 28 и 45% соответственно
Jean-Jacques Body, 2000	Бондронат 2 мг, 6 мг в/в	Рак грудной железы	462	Уменьшение числа новых костных осложнений на 1 пациента за 1 год с 1,29 в группе плацебо до 0,93 в группе пациентов, получавших бондронат 6 мг ($p < 0,05$). Снижение числа костных осложнений на 1 пациента в течение 1 года с 2,18 в группе плацебо до 1,83 в группе больных, получавших 2 мг бондроната, и до 1,61 в группе больных, получавших 6 мг бондроната ($p < 0,05$). Выявлено достоверное снижение болевого синдрома у пациентов, получавших 6 мг бондроната
Rosen, 2001, 2002	Золедронат 4 мг в/в 15 мин каждые 3 нед	Рак легкого и другие солидные опухоли	507 (257/250)	Снижение числа пациентов с возникшими костными осложнениями (38% против 47%, $p = 0,047$), частоты регистрации костных осложнений (1,82 против 2,88 осложнения в год; $p = 0,049$). Медиана времени до возникновения первого костного осложнения при применении золедроната 4 мг увеличилась более чем на 2 мес

циональная связь между костной поверхностью и поверхностью имплантата без вмешательства фиброзной ткани [40, 41]. Связь эта должна быть как можно более полной. Ранее для этого использовалось цементирование ножек имплантатов, позже — покрытие их различными химическими агентами.

В этом контексте особый интерес представляют препараты бисфосфонатной группы. Экспериментальные исследования подтвердили влияние БФ на плотность костной ткани вокруг имплантатов после их установки с цементной фиксацией [42–44]. Более углубленные исследования показали, что БФ способны предупреждать костное разрежение в перипротезной зоне и способствовать росту минеральной плотности вокруг имплантата [45]. Помнению В. Peter et al. (2005) и J. Vobynetal. (2005), БФ способны вызвать остеоинтеграцию цементных металлических имплантатов путем увеличения костной массы в зоне прямого контакта с поверхностью имплантата [46, 47].

Результаты некоторых клинических исследовательских программ по влиянию БФ на стабильность эндопротезов являются противоречивыми. По данным М. Hilding et al. (2000), пероральный клодронат, вводимый в разовой дневной дозе 1600 мг в течение 3 нед до и 6 мес после эндопротезирования коленного сустава цементным металлическим эндопротезом, снизил сходный сдвиг

имплантата [48]. С другой стороны, однократная инфузия 90 мг памидроната у пациентов, подвергнутых тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава, не улучшила имплантационную стабильность [49]. И все же точки зрения о том, что повышение дозы БФ может предупредить перипротезную костную резорбцию, придерживается большая часть авторов [50–52].

Таким образом, терапия БФ может улучшить долговечность протеза путем:

- улучшения плотности и прочности кости;
- стимулирования более надежного вставания в пористые поверхности бесцементных протезов;
- стабилизации соединения кость–протез или кость–цемент, замедляя остеокластическую резорбцию кости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа литературных данных установлено, что применение БФ в сочетании с химиотерапией является эффективным терапевтическим методом воздействия на первичные злокачественные опухоли костей. Кроме того, БФ дают возможность повысить стабильность и долговечность реконструкций с применением искусственных имплантатов после резекций костей, что в результате позволяет уменьшить число повторных (ревизионных) оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2008–2009. (2010) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України, К., 11: 108 с.
2. Bond M., Bernstein M.L., Pappo A. et al. (2007) A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: A Children's Oncology Group study. *Pediatr. Blood Cancer*.
3. Kubo T., Piperdi S., Rosenblum J. et al. (2008) Platelet-derived growth factor receptor as a prognostic marker and a therapeutic target for imatinib mesylate therapy in osteosarcoma. *Cancer*, 112(10): 2119–2129.
4. Meyers P.A., Healey J.H., Alexander J. (2010) Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma, 10
5. Памидроновая кислота в лечении заболеваний костной ткани: монография (2010) Изд. второе, пересмотр. и доп. / под ред. проф. В.В. Поворознюка, К., с 220.
6. Sato M., Crasser W., Endo N. et al. (1991) Bisphosphonate action: alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J. Clin. Invest.*, 88: 2095–2105.
7. Zimolo Z., Wesolowski G., Rodan G.A. (1995) Acid extrusion in produced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin. *J. Clin. Invest.*, 96: 2277–2283.
8. Fleish H. (1995) Bisphosphonates — preclinical. In: *Bisphosphonates in Bone Disease-From the laboratory to the Patient*, 2nd ed. Carnforth, England: Parthenon: 38–56.
9. Rogers M.J., Xiong X., Ji X. et al. (1997) Inhibition of growth of Dictyostelium discoideum amoebae by bisphosphonates is dependent on cellular uptake. *Pharmacol. Res.*, 14: 625–630.
10. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F. et al. (1997) Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumor activity. *Br. J. Haematol.*, 98: 665–672.
11. Wood J., Bonjean K., Ruetz S. et al. (2002) Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302: 1055–1061.
12. Croucher P.L., De Raeye H., Perry M.J. et al. (2003) Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J. Bone Miner Res.*, 18: 482–492.

13. Santini D., Vincenzi B., Dicuonzo G. et al. (2003) Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 9: 2893–2897.
14. Boissier S., Magnetto S., Frappart L. et al. (1997) Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res.*, 57: 3890–3894.
15. Орлова Р.В., Тюкавина Н.В. (2003) Бисфосфонаты в системе паллиативного лечения костных метастазов. Материалы седьмой ежегодной Российской онкологической конференции. Москва: 10–18.
16. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F. et al. (1997) Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumor activity. *Br. J. Haematol.*, 98: 665–672.
17. Clark N.V., Holbrook L.B., McClure J. et al. (1991) Osteoclast inhibition by pamidronate in metastatic prostate cancer: a preliminary study. *Br. J. Cancer*, 63: 420–423.
18. Conte F.F., Mauriac L., Calabresi F. et al. (1996) Delay in progression of bone metastases treated with intravenous pamidronate: Results from a multicentre randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 14: 2552–2559.
19. Bloomfield D., Warr D., Whelan T., Pritchard K., Levine M., and the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Breast Cancer Disease Site Group, and the Systemic Treatment Disease Site Group. (1999) Use of bisphosphonates in patients with bone metastases from breast cancer. *Curr. Oncol.*, 6: 144–54.
20. Ashton J.A., Farese J.P., Milner R.J. et al. (2005) Investigation of the effect of pamidronate disodium on the *in vitro* viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 66: 885–891.
21. Benassi M.S., Chiechi A., Ponticelli F. et al. (2007) Growth inhibition and sensitization to cisplatin by zoledronic acid in osteosarcoma cells. *Cancer Lett.*, 250: 194–205.
22. Cheng Y.Y., Huang L., Lee K.M. et al. (2004) Alendronate regulates cell invasion and MMP-2 secretion in human osteosarcoma cell lines. *Pediatr Blood Cancer*, 42: 410–415.
23. Dass C.R., Choong P.F. (2007) Zoledronic acid inhibits osteosarcoma growth in an orthotopic model. *Mol. Cancer Ther.*, 6 (12 pt 1): 3263–3270.
24. Farese J.P., Ashton J., Milner R. et al. (2004) The effect of the bisphosphonate alendronate on viability of canine osteosarcoma cells *in vitro*. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, 40: 113–117.
25. Heikkilä P., Teronen O., Hirn M.Y. et al. (2003) Inhibition of matrix metalloproteinase-14 in osteosarcoma cells by clodronate. *J. Surg. Res.*, 111: 45–52.
26. Heymann D., Ory B., Blanchard F. et al. (2005) Enhanced tumor regression and tissue repair when zoledronic acid is combined with ifosfamide in rat osteosarcoma. *Bone*, 37: 74–86.
27. Horie N., Murata H., Kimura S. et al. (2007) Combined effects of a third-generation bisphosphonate, zoledronic acid with other anticancer agents against murine osteosarcoma. *Br. J. Cancer*, 96: 255–261.
28. Horie N., Murata H., Nishigaki Y. et al. (2006) The third-generation bisphosphonates inhibit proliferation of murine osteosarcoma cells with induction of apoptosis. *Cancer Lett.*, 238: 111–118.
29. Iguchi T., Miyakawa Y., Saito K. et al. (2007) Zoledronate-induced S phase arrest and apoptosis accompanied by DNA damage and activation of the ATM/Chk1/cdc25 pathway in human osteosarcoma cells. *Int. J. Oncol.*, 31: 285–291.
30. Kubista B., Trieb K., Sevela F. et al. (2006) Anticancer effects of zoledronic acid against human osteosarcoma cells. *J. Orthop. Res.*, 24: 1145–1152.
31. Kubo T., Shimose S., Matsuo T. et al. (2006) Inhibitory effects of a new bisphosphonate, minodronate, on proliferation and invasion of a variety of malignant bone tumor cells. *J. Orthop. Res.*, 24: 1138–1144.
32. Muraro M., Mereuta O.M., Carraro F. et al. (2007) Osteosarcoma cell line growth inhibition by zoledronate-stimulated effector cells. *Cell Immunol.*, 249: 63–72.
33. Murayama T., Kawasoe Y., Yamashita Y. et al. (2008) Efficacy of the third-generation bisphosphonate risedronate alone and in combination with anticancer drugs against osteosarcoma cell lines. *Anticancer Res.*, 28: 2147–2154.
34. Ory B., Heymann M.F., Kamijo A. et al. (2005) Zoledronic acid suppresses lung metastases and prolongs overall survival of osteosarcoma-bearing mice. *Cancer*, 104: 2522–2529.
35. Ory B., Moriceau G., Trichet V. et al. (2008) Farnesyl diphosphate synthase is involved in the resistance to zoledronic acid of osteosarcoma cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 12: 928–941.
36. Mintz M.B., Sowers R., Brown K.M. et al. (2005) An expression signature classifies chemotherapy-resistant pediatric osteosarcoma. *Cancer Res.*, 65: 1748–1754.
37. Meyers P.A., Healey J.H., Chou A.J. et al. (2010) Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. DOI: 10.1002/cncr.25744.
38. Wirganowicz P.Z., Eckardt J.J., Dorey F.J. et al. (1999) Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 64–74.
39. Farfalli G.L., Boland P.J., Morris C.D. et al. (2009) Early equivalence of uncemented press-fit and Compress femoral fixation. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 467: 2792–2799. Epub 2009.
40. Branemark P.I., Hansson B.O., Adell R. (1977) Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scan. J. Plast. Reconstr. Surg.*, 16. Suppl.: 1–132.
41. Weinans H., Huijskes R., Grootenboer H.J. et al. (1993) Quantitative analysis of bone reactions to relative motions at implant-bone interfaces. *J. Biomech.*, 26: 1271–1281.
42. Bobyn J.D., Hacking S.A., Tanzer M. (2002) Marked enhancement of bone growth into porous implants by zoledronic acid. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 27: A0027.
43. Meraw S.J., Reeve C.M., Wollan P.C. (1999) Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. *J. Periodontol.*, 70: 151–158.
44. Pataki A., Muller K., Green J.R. et al. (1997) Effects of short-term treatment with the bisphosphonates zoledronate and pamidronate on rat bone: a comparative histomorphometric study on the cancellous bone formed before, during, and after treatment, 249: 458–468.
45. Hennigs T., Arabmotlagh M., Schwartz A., Zichner L. (2002) Dose-dependent prevention of early periprosthetic bone loss by alendronate. *J. Orthop. Surg.*, 140: 42–47.
46. Peter B., Pioletti D.P., Laib S. et al. (2005) Calcium phosphate drug delivery system: influence of local zoledronate release of bone implant osteointegration. *Bone*, 36: 52–60.
47. Bobyn J.D., Hacking S.A., Krygier J.J. (2005) Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 87: 416–420.
48. Hilding M., Ryd L., Toksvig-Larsen S., Aspenberg P. (2000) Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop. Scand.*, 71: 553–557.
49. Wilkinson J.M., Creaves C., Stockley L. et al. (2002) Effect of pamidronate on bone implant-host interface stability after total hip arthroplasty. *Trans. Orthop. Res. Soc.*, 27: A0260.
50. Astrand J., Aspenberg P. (2002) Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates: high doses are needed in rats. *Acta Orthop. Scand.*, 73: 24–30.
51. Eberhardt C., Schwarz M., Kurth A.H. (2005) High dosage treatment of nitrogen-containing bisphosphonate ibandronate is required for osseointegration of cementless metal implants. *J. Orthop. Sci.*, 10: 622–626.
52. Eberhard C., Habermann B., Muller S. et al. (2007) The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *J. Orthop. Sci.*, 12: 61–66.

Бісфосфонати та їх роль у лікуванні пухлинних уражень кісток (огляд літератури)

П.А. Ковальчук, А.Г. Дедков, С.І. Бойчук, І.Б. Волков

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Проведено аналіз літератури з метою оцінки перспективи використання бісфосфонатів у комплексному лікуванні первинних новоутворень кісток, обґрунтування патогенетичних механізмів їх терапевтичного ефекту. У результаті встановлено, що бісфосфонати, крім антирезорбтивної дії на кісткову тканину, справляють протипухлинний ефект. Їх застосування в поєднанні з хіміотерапією сприяє поліпшенню результатів комплексного лікування злоякісних кісткових пухлин. Бісфосфонати здатні підвищити імплантаційну стабільність ендопротезів після резекції кісток.

Ключові слова: бісфосфонати, первинні злоякісні пухлини кісток, стабільність ендопротезів.

Bisphosphonates and their role in treatment of bone system tumors (review)

P.A. Kovalchuk, A.G. Dedkov, S.I. Boychuk

National Cancer Institute, Kiev

Summary. The literature review to estimate the efficiency of bisphosphonates in complex treatment of primary bone malignancies was performed. They demonstrated the pathogenetic mechanisms of therapeutic effect of bisphosphonates. Bisphosphonates cause antiresorptive effect on bones and also an antitumor effect. Bisphosphonates combined with chemotherapy improve the results of treatment of bone malignancies. Bisphosphonates may improve the stability of limb reconstruction following bone resection.

Key words: bisphosphonates, primary malignant bone tumors, stability of limb reconstruction.