

О.І. Солодяникова, Н.В. Банковська, А.Ф. Шипко, В.В. Даниленко, Г.Г. Сукач

# Метастатичне ураження кісток: молекулярні механізми як нові шляхи терапевтичного впливу.

## Огляд літератури

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

Одержано 24.02.2023

Прийнято до друку 22.03.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30175

У роботі проаналізовано стан проблеми в літературі стосовно молекулярних механізмів формування метастатичного ураження кісток та використання цих даних під час лікування хворих онкологічного профілю з кістковим ураженням. Встановлено, що виявлення кісткових метастазів корелює зі стадією пухлини, широким спектром ускладнень, включаючи біль, підвищений ризик переломів та гіперкальціємію, компресію спинного мозку або інших нервових структур. Розуміння механізмів ураження скелета, які різняться за ступенем тяжкості та тривалості впливу, є важливим фактором, особливо під час оцінки ефективності терапії.

**Ключові слова:** метастатичне ураження кісток; злоякісне новоутворення.

Злоякісні новоутворення різної локалізації мають високу питому вагу у структурі захворюваності та смертності в усьому світі. Багато в чому це пов'язано зі складністю прогресування пухлинного процесу, крайнім вираженням якого є метастазування [1]. Доведено, що близько 80% солідних пухлин метастазують шляхом проникнення ракових клітин у лімфатичну систему, 20% — гематогенно [2, 3].

Кістки є третьою за поширеністю (після печінки та легень) локалізацією метастазування широкого спектра солідних пухлин, включаючи легені, грудну залозу, передміхурову залозу, щитовидну залозу, меланому, гінекологічний та колоректальний рак, пухлини шлунково-кишкового тракту, пухлини голови та шиї [4]. При цьому частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається в межах 47–85%, передміхурової залози (РПЗ) — 33–85%, легені — 30–60% [5], нирки — 33–40% [6], щитовидної залози (РЩЗ) — 28–60% [7]. Однак у близько 30% пацієнтів виявляють вогнищеві зміни в кістках невідомого походження, коли на момент встановлення діагнозу характер і локалізацію первинного новоутворення неможливо ідентифікувати, незважаючи на обстеження, відповідні лабораторні дослідження та сучасні технології візуалізації.

Більше 80% кісткових метастазів локалізуються в осьовому скелеті, тому найчастіше вражаються хребет, ребра і метафізи довгих трубчастих кісток. При цьому виявлення метастазів у хребті досягає 30% на початку захворювання і 90% — при секційному дослідженні.

Встановлено, що виявлення кісткових метастазів корелює зі стадією пухлини і, на жаль, при поширенні процесу на кістку відмічається широкий спектр ускладнень, включаючи біль, підвищений ризик переломів та гіперкальціємію, компресію спинного мозку або інших нервових структур. Розуміння механізмів ураження скелета (skeletal-related even — SRE), які різняться за ступенем тяжкості та тривалістю впливу, є важливим фактором, особливо під час оцінки ефективності терапії [8].

Наявність патологічних переломів — важлива клінічна ознака вираженості остеолізу у хворих онкологічного профілю при ураженні скелета [9]. За даними L. D. Kim та співавторів (2018), кісткове метастазування було першим симптомом пухлини у 20,2% пацієнтів, із них у 95% виявлено патологічний перелом. Дослідження показали, що в осіб, у яких кісткові метастази є першими клінічними симптомами раку, майже в усіх випадках виявляли патологічні переломи [10].

Метастатичний біль у кістках — це тип хронічного болю з унікальною та складною патофізіологією, що характеризується ноцицептивними та нейропатичними компонентами [8]. Вважається, що біль, пов'язаний з кістковими метастазами, відрізняється від невропатичного або запального. Існує кілька механізмів, таких як інвазія пухлинних клітин, астрогліоз спинного мозку та сенсibiliзація нервової системи, що спричиняють біль [11]. Встановлено, що больовий синдром при метастатичному ураженні кісткової системи нарастає з прогресуванням хвороби.

S. Koob та співавтори (2017) підкреслюють, що хоча 5-річна виживаність пацієнтів при деяких типах раку значно покращилася за останні 30 років, метастазування в кістки майже завжди призводить до невиліковних ситуацій. Тобто, наявність кісткових метастазів може значно погіршити виживаність хворих на рак. Так, середня медіана виживаності пацієнтів після встановлення наявності кісткових метастазів при РГЗ становить 19–25 міс [12], при РПЗ — 24 міс [13], при раку легені — 13 міс, нирки — 12,9 міс з погіршення загальної виживаності у хворих із множинними метастазами в кістки. Для порівняння медіана загальної виживаності при РПЗ становила 43 міс при метастазах у лімфатичні вузли.

Властивості кістки вперше було описано в 1889 р., коли S. Paget опублікував гіпотезу про «насіння і ґрунт», припустивши, що пухлинні клітини мають схильність до певних органів, де вони «засівають» дружній «ґрунт» і з часом переростають у метастатичні ураження. У наш час теорія «насіння і ґрунт», яка описує взаємодію між клітинами раку, що циркулюють (насіння) та мікросередовищем кісток (ґрунт), широко визнана як механізм кісткового метастазування. Кістки є джерелом багатьох факторів росту, молекул клітинної адгезії і цитокінів, що створює субстрат для виживання метастатичних клітин.

У роботах різних авторів доведено, що стимулювання остеокластогенезу здійснюється пухлинними клітинами і залежить від виду пухлини [14–16]. За патологічними типами руйнування кісток, спричиненими різними видами первинних ракових клітин, кісткові метастази класифікують на остеолітичні, остеобластичні та змішані. Водночас наявність вираженого взаємозв'язку між процесами остеолізу і кісткоутворення дозволяє розглядати будь-яке метастатичне ураження як змішане з переважанням літичного або бластичного компонента. Найбільш виражені процеси остеолізу спостерігаються при ураженні скелета клітинами РГЗ і при множинній міеломі. Навпаки, при метастазуванні

РПЗ переважають бластичні процеси [17, 18]. У разі метастазування РГЗ остеолітичні процеси визначаються у 80% пацієнтів, в інших 20% — остеобластичні або змішані [19].

Незважаючи на досягнення в діагностиці, виявлення кісткових метастазів часто відбувається на симптоматичній стадії, тому актуальною є розробка нових стратегій, спрямованих на раннє визначення у пацієнтів факторів високого ризику. Із цієї метою досліджують пухлинні маркери щодо їх потенційної діагностичної та прогностичної ролі [20].

Існує кілька гіпотез щодо механізмів кісткової деструкції при злоякісних процесах. У більш ранніх дослідженнях основна увага приділялася безпосередньому руйнівному впливу злоякісних клітин на кісткову тканину в результаті секреції високоактивних протеолітичних ферментів, включаючи колагеназу. Враховуючи те, що місцевий деструктивний вплив ракових клітин не може проявлятися на ранніх стадіях розвитку пухлин і є багатоступінчастим, тривалим і складним процесом, наукові пошуки останніх десятиліть зосереджені на дослідженні активації остеокластів у результаті системної дії паракринних чинників, що продукуються злоякісними клітинами (трансформувальний фактор росту- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$  — TGF- $\beta$ ), плацентарний фактор росту (Placental growth factor — PIGF), інсуліноподібний фактор росту I (Insulin-like growth factor I — IGF-I), IGF-II, фактор росту фібробластів (Fibroblast growth factor — FGF), фактор росту ендотелію судин (Vascular endothelial growth factor — VEGF) та ін.). Дослідження молекулярних та клітинних механізмів виникнення кісткових метастазів, що регулюють нормальне фізіологічне ремоделювання або керують патофізіологічними змінами, вважаються у наш час найактуальнішими. З ними пов'язана розробка потенційної терапевтичної мішені, аналіз якої сприяє вирішенню важливого завдання онкології — пошуку ліків від метастатичного ураження кісток [21, 22].

R. Kitazawa та співавтори (2018) підкреслюють, що при місцевому остеолізі, пов'язаному з пухлиною, похідні від пухлини фактори, що активують остеокласти, індукують резорбцію кістки не безпосередньо діючи на остеокласти, а опосередковано, регулюючи рецепторний активатор ліганду NF- $\kappa$ B (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand — RANKL) на остеобласти.

На думку більшості дослідників, RANKL є головним чинником, що стимулює формування і диференціювання остеокластів. Взаємодія RANKL та його рецептора RANK є фундаментальною в процесі кісткової резорбції. Остеопротегерин (Osteoprotegerin — OPG), що експресується остеобластами, здатний зв'язувати RANKL і, таким чином, є його рецепторною пасткою. Вважається, що сигнальний шлях RANK/RANKL/OPG при пухлинно-індукованому руйнуванні кісткової тканини порушується і є новою ефективною терапевтичною мішенню. Запальний білок макрофагів 1 $\alpha$  (Macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$  — MIP-1 $\alpha$ ) посилює адгезивну взаємодію пухлинних клітин з клітинами строми, сприяючи подальшому збільшенню його продукції, а також підвищенню синтезу RANKL і інтерлейкіну (Interleukin — IL)-6, що призводить до прогресування остеолізу і пухлинного росту [23].

Іншим важливим аспектом патогенезу остеолізу є зниження функціональної компетенції остеобластів. Ці закономірності спостерігаються при пухлинах різного гістогенезу, включаючи РГЗ, РЩЗ, РПЗ, рак легені, і деяких інших пухлинах, що продукують цитокіни, фактори росту і ряд біологічно активних сполук, що стимулюють остеокласти [24]. Результати узагальнення літературних даних вказують на критичну роль у розвитку і прогресуванні кісткових метастазів таких цитокінів, як IL-1, -6, а також факторів росту (EGF, TGF- $\beta$ , - $\alpha$ , PIGF) і простагландинів, які, з одного боку, активують остеокласти, а з іншого — інгібують остеобласти [25].

З часу виділення з клітин раку легені специфічного білка, що має активність паратиреоїдного гормону (parathyroid hormone — PTH) і дістав назву РТНгР, ектопічній його продук-

ції раковими клітинами відводять особливе місце в розвитку остеолізу і гіперкальціємії, що супроводжує деструкцію кісткової тканини. Встановлено експресію РТНгР в різних типах плоскоклітинного раку легені, нирки, РГЗ, РПЗ, при цьому з максимальною частотою РТНгР експресується саме в клітинах кісткових метастазів. Рівень РТНгР і вираженість його експресії в злоякісних клітинах використовують як чинник прогнозу метастазування пухлин у кістки з подальшим формуванням груп ризику. При цьому вважають, що РТНгР може бути новою мішенню для терапевтичного впливу [26].

Гіперкальціємія є однією з найбільш характерних ознак, що супроводжують ураження скелета при метастазуванні, яку виявляють у 10–30% онкологічних хворих. Виділяють три категорії гіперкальціємії, асоційованої зі злоякісними захворюваннями: гуморальна гіперкальціємія, яку найчастіше виявляють при раку легені, сечового міхура, нирки, РПЗ, РГЗ, її розвиток пов'язують із секрецією раковими клітинами біологічно активних сполук, здатних безпосередньо або опосередковано впливати на кісткове ремоделювання і мінеральний гомеостаз; місцевий остеоліз внаслідок інвазії пухлини в кістки та абсорбційна гіперкальціємія через надлишок вітаміну D, що виробляється злоякісними пухлинами. В. Dellay та М. Groth (2016) стверджують, що гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним ураженням, асоціюється з дуже поганим прогнозом: 50% пацієнтів помирають протягом місяця з моменту встановлення діагнозу. Оскільки жодна терапевтична програма досі не продемонструвала впливу на рівень смертності при кістковому метастазуванні, лікування при гіперкальціємії розглядається лише як засіб стабілізації стану пацієнта на період терапії з приводу основного захворювання.

У 1993 р. було опубліковано перші результати клінічних досліджень пептидних молекул колагену — піридиноліну (Pyridinoline — PYD) і дезоксипіридиноліну (deoxypyridinoline — DPD) як маркерів кісткового метастазування. Було висловлено припущення про можливе використання цих показників для моніторингу ураження скелета в онкологічних хворих. Автори виявили достовірне підвищення загальної екскреції PYD і DPD у хворих на РГЗ і РГЗ з ураженням скелета порівняно з хворими без клінічних ознак кісткових метастазів і контролем. Цей факт дозволив дослідникам зробити висновок про посилення кісткової резорбції при бластичному характері ураження скелета, а також, що PYD і DPD можуть бути корисними для прогнозування кісткової реакції на хіміотерапію [27]. J.J. Body та співавтори посилення екскреції PYD і DPD спостерігали в усіх хворих на РГЗ з метастазами в кістках порівняно з практично здоровими жінками в період менопаузи, у той час як підвищення в сечі рівнів кальцію, гідроксипроліну, С-кінцевого телопептиду колагену I типу (C-terminal telopeptide of type I collagen — CTX) виявляли в 47, 74 і 83% відповідно. Усі параметри, крім фосфатурії та маркерів формування кісткової тканини (остеокальцин та лужна фосфатаза), значно знизилися після терапії бісфосфонатами. Зниження параметрів кісткового метаболізму було найбільш помітним для CTX, вказуючи на потенціал цього маркера для моніторингу ефективності терапії. Тобто, визначення маркерів резорбції кісткового матриксу, на думку авторів, є корисним для окреслення оптимальних схем терапії та з метою оцінки ефективності лікування у хворих на рак.

У наш час існує значна теоретична і методична база для розробки і випробування нових підходів до терапії і профілактики кісткових метастазів [28, 29], що вимагає впровадження в клінічну практику неінвазивних чутливих критеріїв кісткового метаболізму для оцінки ефективності лікування. Так, аналіз результатів дослідження PYD і DPD в сечі хворих на РГЗ з метастазами в кістках, що отримували терапію памідронатом, показав можливість використання цих показників для оцінки ефективності лікування бісфосфонатами, оскільки вже через 7 днів після першого введення препарату спостерігали зниження їх екскреції. Зниження екскреції PYD і DPD позитивно

корелювало з ефективною радіотерапією, на відміну від гідроксипроліну в сечі і кальцію в сироватці крові, показники були значно нижчими через 3 міс після курсу лікування, засвідчуючи зменшення інтенсивності кісткової резорбції [30]. Можливість використання екскреції PYD і DPD для спостереження за ефективністю терапії підтверджена у хворих на РМЗ з метастазами в кістках, що отримували ібандронат. Для пацієнтів з позитивним ефектом лікування було характерним зниження рівнів PYD і DPD у сечі на 44–64% вже через 3–6 міс від початку терапії. За негативної динаміки, що виражалася в появі нових метастазів і відсутності даних про репарацію остеолітичних вогнищ, тривало підвищення екскреції PYD і DPD.

Серед інших маркерів кісткового ремоделювання — СТХ і N-кінцевий телопептид (N-terminal telopeptide — NTX), що екскретуються, як і PYD та DPD, у складі колагенових фрагментів при деструкції кісткового матриксу. При цьому за результатами деяких спостережень автори висловлюють думку, що СТХ характеризується вищою чутливістю порівняно з NTX у якості маркера діагностики і моніторингу кісткового метастазування. В інших дослідженнях встановлено кореляцію між початковими рівнями NTX і розвитком SRE в онкологічних хворих, а високі рівні NTX у сечі (urinary NTX — uNTX) були асоційовані з вдвічі вищим ризиком розвитку кісткових ускладнень, несприятливим прогнозом і короткою виживаністю порівняно з пацієнтами з низьким рівнем uNTX [31, 32].

Останнім часом посилюється інтерес до прогностичної значущості пептидних фрагментів колагену I типу (ICTP) як маркерів остеолізу та ефективності лікування при кісткових метастазах [33]. Так, у сироватці крові 40 хворих на РПЗ з кістковими метастазами виражене підвищення ICTP виявили у 17 осіб зі змішаними метастазами в кістках і гіршим прогнозом порівняно з бластичними метастазами у 23 пацієнтів, у яких було відмічено краху виживаність.

С. J. Wu та співавтори (2016) досліджували зразки сироватки крові та сечі у 68 жінок з РГЗ; у 35 пацієнток було виявлено кісткові метастази, у тому числі у 12 випадках — одиничні та у 23 — множинні (група А); у 33 зафіксовано метастази в інших органах (група В); 30 здорових жінок було включено до контрольної групи (група С) [33]. Рівні NTX та ICTP у групі А були значно вищими, ніж у групах В та С: NTX —  $7,17 \pm 1,11$  нмоль/л проти  $2,08 \pm 0,22$  нмоль/л та  $2,09 \pm 0,24$  нмоль/л відповідно; ICTP —  $7,75 \pm 1,14$  нг/мл проти  $2,15 \pm 0,34$  нг/мл та  $2,22 \pm 0,31$  нг/мл відповідно. Порівняно з хворими з одиничними кістковими метастазами у пацієнток з  $\geq 2$  кістковими метастазами рівні NTX та ICTP були значно вищими: NTX —  $7,69 \pm 0,93$  нмоль/л проти  $6,16 \pm 0,62$  нмоль/л, ICTP —  $8,21 \pm 1,00$  нг/мл проти  $6,88 \pm 0,81$  нг/мл. Через 2 міс після лікування у 40,0% (14/35) хворих із кістковими метастазами спостерігалася часткова ремісія, у 42,9% (15/35) — стабілізація захворювання (у тому числі у 6 пацієнтів з прогресуванням процесу). NTX у сечі та сироватковий ICTP у хворих з частковою ремісією та стабілізацією були значно знижені порівняно з показниками до лікування. У 10 випадках (28,6%) під час лікування мали місце SRE, включаючи 1 пацієнта з частковою ремісією (1/14; 7,1%), 5 осіб — зі стабілізацією (5/15; 33,3%) та 4 (4/6; 66,7%) — з прогресуванням захворювання. За висновками авторів, виявлення сечового NTX та ICTP у сироватці крові має важливе значення для ранньої діагностики та оцінки ефективності лікування та контролю побічних явищ у хворих на РГЗ з кістковими метастазами.

## ВИСНОВОК

Таким чином, пацієнти з метастазами в кістках — одна з найбільш складних клінічних груп хворих, що потребують проведення ефективного і ретельно обґрунтованого курсу паліативної терапії. Метастатичне ураження кісткової системи спричиняє розвиток таких ускладнень, як біль у кістках, патологічні переломи, гіперкальціємія, компресія спинного мозку та погіршення загального стану пацієнтів. Багатофакторний

підхід до лікування цих хворих полягає, передусім, у пошуках найбільш ефективних методів терапії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чиж, Г. А. (2019). Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. Маркеры метастазирования. *Forcipe*, 2(1), 31–41.
2. Luo, G., & Liu, N. (2019). An integrative theory for cancer (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 43(2), 647–656. doi: 10.3892/ijmm.2018.4004.
3. Nandy, S. B., & Lakshmanaswamy, R. (2017). Cancer stem cells and metastasis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 151, 137–176. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.007.
4. Fornetti, J., Welm, A. L., & Stewart, S. A. (2018). Understanding the bone in cancer metastasis. *Journal of Bone and Mineral*, 33(12), 2099–2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.
5. Zhang, L., & Gong, Z. (2017). Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. *Medical Science Monitor*, 23, 4087–4094. doi: 10.12659/msm.902971.
6. Chen, S. C., & Kuo, P. L. (2016). Bone metastasis from renal cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 987. doi: 10.3390/ijms17060987.
7. Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., & Wordliczek, J. (2019). Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6047. doi: 10.3390/ijms20236047.
8. Farooki, J., Leung, V., Tala, H., & Tuttle, R. M. (2012). Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(7), 2433–2439. doi: 10.1210/jc.2012-1169.
9. Cleeland, C., Von Moos, R., Walker, M. S., Wang, Y., Gao, J., Chavez-MacGregor, M., ... Qian, Y. (2016). Burden of symptoms associated with development of metastatic bone disease in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 24(8), 3557–3565. doi: 10.1007/s00520-016-3154-x.
10. Kim, L. D., Bueno, F. T., Yonamine, E. S., Próspero, J. D., & Pozzan, G. (2018). Bone metastasis as the first symptom of tumors: role of an immunohistochemistry study in establishing primary tumor. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 53(4), 467–471. doi: 10.1016/j.rboe.2018.05.015.
11. Parkes, A., Warneke, C. L., Clifton, K., Al-Awadhi, A., Oke, O., Pestana, R. C., ... Hortobagyi, G. N. (2018). Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases. *Oncologist*, 23(11), 1282–1288. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0085.
12. Gong, Y., Zhang, J., Ji, P., Ling, H., Hu, X., & Shao, Z. M. (2018). Incidence proportions and prognosis of breast cancer patients with bone metastases at initial diagnosis. *Cancer Medicine*, 7(8), 4156–4169. doi: 10.1002/cam4.1668.
13. Koob, S., Kehrner, M., Strauss, A., Janzen, V., Wirtz, D. C., & Schmolders, J. (2017). Bone Metastases — pathophysiology, diagnostic testing and therapy (Part 1). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 155(6), 716–726. doi: 10.1055/s-0043-116799.
14. Akhtar, M., Haider, A., Rashid, S., & Al-Nabet, A. D. M. H. (2019). Paget's «seed and soil» theory of cancer metastasis: an idea whose time has come. *Advances in Anatomic Pathology*, 26(1), 69–74. doi: 10.1097/PAP.0000000000000219.
15. Turpin, A., Duterque-Coquillaud, M., & Vieillard, M. H. (2020). Bone metastasis: current state of play. *Translational Oncology*, 13(2), 308–320. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012.
16. Weidle, U. H., Birzele, F., Kollmorgen, G., & Rüger, R. (2016). Molecular mechanisms of bone metastasis. *Cancer Genomics & Proteomics*, 13(1), 1–12.
17. He, F., & Matsumoto, Y. (2020). Basic and clinical associations between bone and cancer. *Immunological Medicine*, 43(3), 103–106. doi: 10.1080/25785826.2020.1754084.
18. Esposito, M., Guise, T., & Kang, Y. (2018). The biology of bone metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(6), 031252. doi: 10.1101/cshperspect.a031252.
19. Wu, M. Y., Li, C. J., Yang, G. T., Cheng, Y. L., Tsai, A. P., Hou, Y. T., & Chu, P. Y. (2018). Molecular regulation of bone metastasis pathogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(4), 1423–1438. doi: 10.1159/000489184.
20. D'Oronzo, S., Brown, J., & Coleman, R. (2017). The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *Journal of Bone Oncology*, 9, 1–9. doi: 10.1016/j.jbo.2017.09.001.
21. Casimiro, S., Ferreira, A. R., Mansinho, A., Alho, I., & Costa, L. (2016). Molecular mechanisms of bone metastasis: which targets came from the bench to the bedside? *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1415. doi: 10.3390/ijms17091415.
22. Kitazawa, R., Haraguchi, R., Fukushima, M., Kitazawa, S. (2018). Pathologic conditions of hard tissue: role of osteoclasts in osteolytic lesion. *Histochemistry and Cell Biology*, 149(4), 405–415. doi: 10.1007/s00418-018-1639-z.
23. Wu, X., Li, F., Dang, L., Liang, C., Lu, A., & Zhang, G. (2020). RANKL/RANK system-based mechanism for breast cancer bone metastasis and related therapeutic strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 76. doi: 10.3389/fcell.2020.00076.
24. Wang, M., Xia, F., Wei, Y., & Wei, X. (2020). Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Research*, 8, 30. doi: 10.1038/s41413-020-00105-1.
25. Lin, S. C., Yu-Lee, L. Y., & Lin, S. H. (2018). Osteoblastic factors in prostate cancer bone metastasis. *Current Osteoporosis Reports*, 16(6), 642–647. doi: 10.1007/s11914-018-0480-6.
26. Clézardin, P. (2017). Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine*, 84(6), 677–684. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.006.
27. Szymanski, J. J., Otrrock, Z. K., Patel, K. K., & Scott, M. G. (2016). Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clinica Chimica Acta*, 453, 190–193. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.017.
28. Любимова, Н. В., & Кушлинский, Н. Е. (2015). Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекулярной онкологии*, 2(1), 61–75.
29. Сокодяникова, О. І., Шипко, А. Ф., Даниленко, В. В., & Сукач, Г. Г. (2022). Радіонуклідна терапія ураження кісток у хворих на кастраційно-резистентний рак передміхурової залози. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*, 27, 131–137. doi: 10.133145/2304-8336-2022??27-131-137.
30. Rief, H., Omlor, G., Akbar, M., Bruckner, T., Rieken, S., Förster, R., ... Debuss, J. (2016). Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy—a randomized trial. *BMC Cancer*, 16, 231. doi: 10.1186/s12885-016-2278-1.
31. Liu, B., Zhao, Y., Yuan, J., Zeng, L., Sun, R., Meng, X., & Yang, S. (2017). Elevated N-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One*, 12(11), e0187860. doi: 10.1371/journal.pone.0187860.

32. Franjević, A., Pavićević, R., & Bubanović, G. (2011). ICTP in bone metastases of lung cancer. *Collegium Antropologicum*, 35(1), 43–47.

33. Wu, C. J., Ma, L. X., Zhu, J., Liu, J. J., & Cheng, Y. (2016). Clinical significance of combined detection of urine NTX and serum ICTP for breast cancer patients with bone metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 38(9), 693–697. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.011.

## Metastatic bone lesions: molecular mechanisms as new avenues of therapeutic influence.

### Literature review

*O.I Solodyannikova., N.V. Bankovska, A.F. Shypko, V.V. Danylenko, G.G. Sukach*

**Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine**

**Resume.** The paper analyzes the state of the problem in the literature regarding the molecular mechanisms of the formation of metastatic bone lesions and the use of these data in the treatment of cancer patients with bone lesions. The detection of bone metastases has been found to correlate with tumor stage, a wide

range of complications, including pain, increased risk of fractures and hypercalcemia, compression of the spinal cord or other nerve structures. Understanding the mechanisms of skeletal injury (SRE), which vary in severity and duration of exposure, is an important consideration, especially when evaluating the efficacy of therapy.

**Key words:** metastatic bone lesions; malignant neoplasm.

Адреса для листування:

Солодянникова Оксана Іванівна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: oik2000@ukr.net

Correspondence:

Oksana Solodyannikova  
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: oik2000@ukr.net