

*А.В. Бухаров¹, В.А. Державин¹, А.Д. Каприн^{1,2}, Н.В. Харченко²,
Г.М. Запиров², Ц. Ван²*

Исследование механизмов метастазирования злокачественных опухолей в кости

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва

Первичные опухоли могут метастазировать почти во все ткани организма, но некоторые опухоли, такие как рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легких, рак щитовидной железы и рак почки преимущественно метастазируют в кости. Кость является третьей по частоте локализации метастазирования после легких и печени. Клинические проявления костных метастазов включают боль, снижение подвижности, патологические переломы и т. д., которые в совокупности называются событиями, связанными со скелетом (skeletal-related events, SREs). Появление метастазов в кости ухудшает качество жизни пациентов и сокращают период выживаемости. В настоящее время механизм метастазирования опухолевых клеток в кости не полностью ясен. Последние исследования показывают, что возникновение вторичных изменений в скелете связано с характеристикой опухолевых клеток, костным микроокружением и взаимодействием между ними. В данном литературном обзоре проведен анализ различных видов метастазов в кости, характеристик опухолевых клеток, специфичности костного микроокружения и взаимодействия между ними, который может обеспечить теоретическую основу для поиска новых подходов к профилактике и лечению костных метастазов. Для подготовки обзора проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, РИНЦ и CNKI. При анализе использованы источники, индексируемые в базах данных Scopus и Web of Science (93%), РИНЦ и CNKI (7%). Более 50% работ опубликовано за последние 5 лет. Для написания данного литературного обзора было использовано 83 источника.

Ключевые слова: обзор, метастазы в кости, костная микросреда, гипоксия, уровень pH, концентрация ионов кальция

Введение

Метастазирование опухоли — одна из основных причин, приводящих к быстрому ухудшению состояния онкологических пациентов и их смерти. За исключением легких и печени, кости являются наиболее частым местом метастазирования злокачественных опухолей, таких как рак молочной железы (РМЖ), предстательной железы, легких, щитовидной железы и почек. Частота метастазирования в кости в 35–40 раз выше, чем встречаемость первичных злокачественных опухолей костей. Данные исследований показывают, что частота метастазов в кости у пациентов, которые умерли от РМЖ и рака предстательной железы достигает 72% и 68% соответственно [1]. Клинический диагноз костных метастазов часто предшествует установлению первичной опухоли. Метастазирование в кости часто сопровождается серией событий, связанных со скелетом (skeletal related events, SREs), таких как болевой синдром, гиперкальциемия, патологические переломы и т. д. [2, 3]. Это серьезно влияет на качество жизни пациентов и ускоряет наступление летального исхода. Таким образом, изучение механизмов метастазирования опухоли в кости является важной задачей и поможет в поиске новых подходов к лечению костных метастазов.

1. Основа костного метастазирования

1.1. Костная микросреда

Кость — это динамический орган, который играет ключевую роль в структурной поддержке и движении, а также является резервуаром минералов и энергии [4]. Совокупность клеток и цитокинов в костном мозге и костном матриксе составляет костное микроокружение. Среди множества клеток костного микроокружения выделяют остеобласты (osteoblast, ОБ), остеокласты (osteoclast, ОС), мезенхимальные стромальные клетки (Mesenchymal Stromal Cells, MSCs) и т. д. [5–7]. Остеобласты и остеокласты играют важную роль в ремоделировании кости.

Оптимальный баланс этих клеток поддерживает целостность структуры кости [6–12].

Остеобласты являются клетками мезенхимального происхождения, участвуют в ремоделировании костной ткани, создавая новый внеклеточный матрикс (extracellular matrix, ECM) и кристаллы фосфата кальция, которые откладываются в промежутках матрикса [11, 14, 15]. Остеокласт представляет собой многоядерную клетку, образовавшуюся из клеток-предшественников моноцитарно-макрофагальной системы [8, 16]. Остеокласты участвуют в резорбции костей, производя растворимые в кислоте кристаллы фосфата кальция и разрушая экспонированный внеклеточный матрикс с помощью секретирываемых протеаз [4, 5, 17]. Костный матрикс не только обеспечивает структурную поддержку стабильности клеток, но и содержит множество факторов роста, которые высвобождаются в процессе нормального метаболизма костной ткани и играют важную роль в поддержании стабильности костного микроокружения [5, 18, 19].

1.2. Характеристики опухолевых клеток

Метастазирование в кости представляет собой сложный многоэтапный процесс. Начальный этап развития костных метастазов такой же, как при формировании метастазов другой локализации. Происходит инвазия первичных опухолевых клеток через базальную мембрану в эпителиальный интерстиций, а затем их диссеминация посредством кровеносных и лимфатических сосудов. Опухолевые клетки, мигрировавшие в кровеносную систему, могут следовать по кровотоку к костному мозгу и прикрепляться к костной ткани [20–22].

Опухолевые клетки высвобождают различные регуляторные факторы роста или активирующие факторы, такие как белок, связанный с паратиреоидным гормоном (parathyroid hormone related protein, PTHrP), эндотелин-1 (endothelin-1, ET-1) и др. [23, 24]. Данные факторы взаимодействуют с остеобластами, остеокластами и костными стромальными клетками, вызывая разрушение или ремоделирование костной ткани. Кроме того, происходит высвобождение из костной ткани других факторов роста, например, трансформирующего фактора роста- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) [24–26]. Эти факторы также принимают участие в образовании метастазов. Они стимулируют пролиферацию опухолевых клеток с образованием метастатических очагов, которые представляют собой уникальное клиническое проявление костных метастазов [27, 28]. Исследования показали, что эти факторы роста могут непосредственно действовать на опухолевые клетки, стимулируя их рост, а также опосредованно, способствуя ангиогенезу и сти-

мулируя опухолевые клетки к секреции факторов, регулирующих деятельность остеобластов, остеокластов и клеток стромы кости, изменяя костное микроокружение и содействуя таким образом развитию стимуляции пролиферации опухолевых клеток и образованию метастатических очагов в костной ткани [20, 26, 29].

1.3. Тип и характеристики метастазов в кости

В нормальных физиологических условиях у взрослых процессы остеогенеза и остеолитиза характеризуются динамическим балансом в ходе ремоделирования кости, что обусловлено взаимодействием остеобластов и остеокластов. Костные метастазы можно разделить на три категории в зависимости от их влияния на кости и морфологические особенности: остеолитические, остеобластические и смешанные метастазы [30, 31]. В большинстве случаев остеолитические метастазы наблюдаются при РМЖ и раке легких [32–34], а развитие остеобластических метастазов характерно для рака предстательной железы [35].

1.3.1. Остеолитические метастазы

Остеолитические метастазы главным образом характеризуются разрушением костной ткани, что вызывает растворение костного матрикса и выраженную потерю солей кальция (bony salts). В то же время значительно снижается механическая прочность кости, что приводит к возникновению патологических переломов [36]. Разрушение костной ткани является результатом прямого действия остеокластов, а не опухолевых клеток. Разрушение и поглощение кости остеокластами приводит к высвобождению большого количества факторов роста, которые изначально находятся в костном матриксе. Они стимулируют дальнейший рост опухолевых клеток. Это взаимодействие между опухолевыми клетками и остеокластами образует порочный круг, ведущий к непрерывному развитию процесса остеолитиза [37].

Механизм образования остеолитических метастазов в кости включает сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и костью [34, 37]. Повышение активности остеокластов и остеолитиз являются основными звеньями этого механизма. Костная ткань высвобождает множество факторов роста в процессе абсорбции, что способствует распространению опухолевых клеток и их росту в костной ткани. Во время роста опухолевых клеток высвобождаются другие цитокины. Одни из них могут напрямую активировать остеокласты (например, TGF- β) [38, 39]; а некоторые могут косвенно активировать остеокласты через остеобластный путь (например, PTHrP), что приводит к усилению резорб-

ции костной ткани. Вследствие этого локально высвобождается еще больше факторов роста, что способствует росту опухолевых клеток [38].

В настоящее время обнаружено, что PTHrP и TGF- β играют важную роль в порочном круге остеолита и роста опухоли [40, 41]. Так, PTHrP продуцируется опухолевыми клетками, связывается с соответствующими рецепторами на поверхности остеокластов и костных стромальных клеток. PTHrP индуцирует экспрессию остеобластов и стромальных клеток, продуцирует большое количество лигандов и связывается с рецепторами на поверхности остеокластов, которые могут активироваться для дифференциации и созревания остеокластов, выделять протеолитические ферменты для разрушения костного матрикса и ускорять остеолитический процесс абсорбции [42]. Основным фактором роста, высвобождаемым в процессе остеолита, является TGF- β , который, в свою очередь, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток. TGF- β может способствовать продукции PTHrP опухолевыми клетками [39]. Остеобластами секретруется остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG), который может конкурентно связываться с рецепторами на поверхности остеокластов, тем самым уменьшая активность остеокластов [34]. Некоторые опухолевые клетки также производят клональные стимулирующие факторы, которые стимулируют пролиферацию клеток-предшественников остеокластов и взаимодействуют с их дифференцированными рецепторами и другими молекулами, увеличивая количество остеокластов [38]. В итоге образуется порочный круг, включающий опухолевые клетки, остеокласты и локальную кость, который схематично можно изобразить так: остеолит → высвобождение факторов роста → стимуляция пролиферации опухолевых клеток → секреция факторов, активирующих остеокласты (PTHrP и др.) → активация остеокластов через рецепторы и лиганды → остеолит. Таким образом, происходит непрерывная эволюция остеологических метастазов.

1.3.2. Остеобластические метастазы

Активация остеокластов является важным обязательным условием для метастазирования в кости. Остеокласты могут высвобождать и активировать ряд цитокинов, существующих в костной ткани, посредством остеолитического разрушения, а также поддерживать выживание и пролиферацию опухолевых клеток в костной ткани. При активации остеобластов патологический остеогенез постепенно становится очевидным, и в конечном итоге формируются остеобластические метастазы [31]. Рак предстательной железы представляет собой типичный образец остеобластического метастазирования [35].

ET-1 играет важную роль в формировании остеобластических метастазов и выполняет двойную роль: стимуляция опухолевых клеток, пролиферация и активация остеобластов в костном микроокружении. ET-1 напрямую стимулирует рост опухолевых клеток и улучшает их восприимчивость к некоторым факторам роста [38, 40]. С одной стороны, уровень ET-1 в сыворотке крови пациентов с метастазами в кости значительно повышен, высокая экспрессия ET-1 может наблюдаться в тканях рака простаты независимо от того, находится опухоль на ранней или метастатической стадии. С другой стороны, подавление метастазов в кости может быть достигнуто путем ингибирования активности рецепторов ET-1, а совместное использование его антагонистов с другими химиотерапевтическими препаратами может значительно повысить клиническую эффективность лечения [43].

Многие члены семейства TGF играют важную роль в стимуляции образования кости [44, 45]. Исследования показали, что TGF-R1 может усиливать пролиферацию стромальных клеток костного мозга и дифференцировку остеобластов [34]. Опухолевые клетки могут синтезировать протеазы, которые дополнительно активируют другие факторы, стимулирующие остеобласты, и расщепляют неактивные клетки-предшественники TGF-R до активного TGF-R, тем самым проявляя остеогенный эффект TGF-R.

Инсулиноподобные факторы роста (insulin-like growth factors, IGFs) в большом количестве присутствуют в остеобластах и играют важную роль в пролиферации, дифференцировке и апоптозе остеобластов. Протеаза может расщеплять IGFs от связывающего белка, усиливать его активность и стимулировать пролиферацию и активность остеобластов [46]. Кроме того, протеаза расщепляет PTHrP до неактивного фрагмента, тем самым уменьшая резорбцию кости [40]. Другие цитокины, участвующие в процессе остеобластического метастазирования, включают фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), остеогенный белок (osteogenin), фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) и др. [35, 47]. Эти факторы обладают эффектом стимуляции пролиферации остеобластов и образования новой кости.

1.3.3. Смешанные метастазы

Смешанные метастазы имеют характеристики как остеолитических, так и остеобластических метастазов [38]. В процессе метаболизма костей остеогенез и остеолит связаны друг с другом, а остеобласты и остеокласты взаимозависимы по функциям. Они сосуществуют при метастазировании в кости, но остеолит и остеогенез не полностью сбалансированы. Активация остеокластов

является важным обязательным условием для метастазирования в кости. Патологический остеогенез является результатом взаимодействия между опухолевыми клетками и остеобластами, но остеокласты также играют важную роль в этом процессе [38, 40]. Когда опухолевые клетки локально разрушают костную ткань через остеокласты, они одновременно высвобождают факторы роста, находящиеся в костной ткани, такие как TGF- β , IGF и др. в сочетании с ET-1, который секретируется опухолевыми клетками и может стимулировать пролиферацию остеобластов [48]. При увеличении активности остеобластов и преобладании процесса остеогенеза над процессом остеолита формируется опухолевый остеогенез, который представляет собой особое клинико-патологическое проявление остеогенного метастазирования [49].

2. Микроокружение кости и возникновение метастазов в кости

В 1889 г. Стивен Пэджет предположил, что опухолевые клетки имеют тенденцию поражать определенные органы. Ученый впервые предложил гипотезу «семя и почва» [50]. Стивен Пэджет считал, что для облегчения образования очагов метастазирования «почва» (метастатическое микроокружение) должна быть способной питать «семя» (опухолевые клетки). Например, костное микроокружение может обеспечивать достаточные сигналы роста, способствующие метастазированию РМЖ в кости и облегчению их пролиферации, но эти же сигналы не могут способствовать метастазированию в кости рака толстой кишки. Изменения в костной «почве» могут создать благоприятную среду для роста метастазов многих типов злокачественных опухолей. Хотя метастазы в костную ткань — обычное явление при многих солидных опухолях, метастазирование затрагивает не все кости. Например, метастазы в кости часто встречаются в красном костном мозге и губчатых костях, таких как позвонки, ребра, таз и эпифизы длинных трубчатых костей, но редко возникают в костях кисти или стопы [51]. Данное обстоятельство тесно связано со специфичностью костной структуры и костного микроокружения, которые обеспечивают хорошие условия для роста и колонизации метастазов опухолевых клеток в кости [20]. В костной ткани выделяют кортикальную и губчатую кость. Кортикальный слой придает кости плотность и выполняет защитную функцию. Губчатая кость обычно находится в метафизах длинных костей, тел позвонков и т. д. Она, в основном, состоит из рыхлых и пористых сетчатых структур. Трабекулы появляются крест-накрест и окружают костный мозг. Кост-

ный мозг содержит множество клеток, таких как кроветворные, мезенхимальные и стромальные, которые заставляют полость костного мозга образовывать микроокружение, богатое различными факторами роста и хемокинами. Данные факторы имеют важное значение для агрегации и роста метастатических опухолевых клеток [35]. В то же время особая синусоидальная структура микроциркуляции на поверхности трабекул обеспечивает лучший способ метастазирования опухолевых клеток. В отличие от капилляров малого диаметра, диаметр синусоидального просвета в несколько раз больше, чем у опухолевых клеток, а скорость кровотока в нем ниже, чем у других капиллярных сетей, что способствует взаимодействию между опухолевыми и эндотелиальными клетками [52]. Кроме того, отсутствие плотных контактов между эндотелиальными клетками, которые составляют стенки синусоидальной структуры [53], способствует двустороннему движению гемопоэтических клеток и лимфоцитов. Однако эта структура также может использоваться опухолевыми клетками, позволяя им легко проходить через синусоидальное пространство и достигать поверхности эндоста [52, 54], что в значительной степени способствует колонизации и метастазированию опухолевых клеток.

3. Специфичность костного микроокружения

Кость — это ткань, в которой злокачественные опухоли склонны к метастазированию и росту. Благодаря обильному кровоснабжению и особенностям микроокружения кости, легко происходит гематогенное метастазирование опухолевых клеток в кость, которое по частоте встречаемости находится на третьем месте после метастазов в легкие и печень [20, 55].

В последние годы все больше внимания уделяется роли костного микроокружения в процессе метастазирования опухолевых клеток в другие органы-мишени [56]. Многочисленные данные показывают, что большинство опухолевых клеток отделяется от первичной опухоли и распространяется в кровотоке намного раньше, чем было принято считать, а кость является транзитным пунктом, через который должно пройти большинство первичных опухолей для раннего распространения. Кость является основным органом-мишенью для метастазирования РМЖ, рака простаты, рака легких и т. д. [46, 49, 51, 57, 58]. Однако при раке печени, раке прямой кишки и других локализациях также часто обнаруживается присутствие опухолевых клеток в кости на ранней стадии опухоли. С одной стороны, опухолевые клетки могут находиться в бездействующем состоянии после

метастазирования в кость. Бездействующее состояние также является важной частью процесса адаптации опухолевых клеток к окружающей среде [30]. Как только условия становятся подходящими, опухолевые клетки могут активироваться, запустить пролиферацию и завершить процесс метастазирования. С другой стороны, костное микроокружение может «обучать» опухолевые клетки постепенно адаптироваться к незнакомой среде, что способствует следующему этапу метастазирования [20, 35, 59].

3.1. Иммунные характеристики костного микроокружения

Кость играет важную роль в регулировании иммунной системы человека. У костного микроокружения есть множество связанных с иммунитетом клеток: Т-лимфоциты (T-lymphocyte), дендритные клетки (Dendritic cells, DC), нейтрофилы (neutrophil) и др. Однако, связанные с иммунитетом клетки в костном микроокружении злокачественных опухолей, таких как РМЖ, рак легких и т. д., обладают иммунодепрессивным действием и способствуют метастазированию опухолевых клеток в кости [60]. Исследования показали, что регуляторные Т-клетки (Regulatory cells, Tregs) индуцируются для накопления в костном микроокружении через сигнальные пути CXCR4/CXCL12 (C-X-C chemokine receptor type 4/C-X-C motif chemokine 12, CXCL12 и обладают очевидным иммуносупрессивным действием [61, 62]. Хелперная Т-клетка 17 (T helper cell 17, Th17) является одним из важных членов подмножества Т-клеток. Опухолово-специфический Th17 может продуцировать активатор рецептора лиганда NF- κ B (receptor activator of NF- κ B ligand, RANK-L), способствовать активации остеокластов и ускорять возникновение остеолитических метастазов [15, 44].

Дендритные клетки обладают способностью представлять антигены и играют ключевую роль в регуляции иммунной активации цитотоксических Т-клеток [63]. А. Sawant и соавт. [64] обнаружили, что увеличение количества плазматических дендритных клеток (Plasmacytoid dendritic cells, pDC) в костном мозге мышинной модели РМЖ может способствовать секреции Th2 и IL-4, а использование антагонистов pDC у мышей значительно снижало частоту метастазов в легкие и кости.

Нейтрофилы являются важной частью врожденной иммунной системы. Среди них нейтрофилы N2 обладают способствующим пролиферации опухоли эффектом, а нейтрофилы N2 могут высвобождать CXCR4, фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) и т. д., способствуя прогрессированию опухолей [26, 65].

3.2. Гипоксия

Гипоксия является основным условием для метастазирования опухоли, участвуя в регуляции секреции факторов, способствующих пролиферации и распространению опухолевых клеток [41, 67]. Кроме того, гипоксия — одна из причин устойчивости первичной опухоли к лучевой и химиотерапии [66]. Солидные опухоли чрезвычайно чувствительны к гипоксии из-за их быстрого разрастания, что приводит к порокам развития сосудистой сети, которая не может удовлетворить повышенные метаболические потребности растущих опухолей. Кость имеет гипоксическое микроокружение, которое потенциально способно к метастазированию и росту опухоли. Гипоксия регулирует нормальное кроветворение костного мозга и дифференцировку хондроцитов. Опухолевые клетки могут выжить в гипоксическом микроокружении кости и участвовать в злокачественном цикле метастазирования в кости [41, 68].

Сигнал гипоксии опосредуется фактором-1, индуцируемым гипоксией (Hypoxiainducible factor-1, HIF-1). Фактор транскрипции представляет собой гетеродимер, состоящий из HIF-1 α и HIF-1 β [66, 67]. Экспрессия HIF-1 β происходит постоянно, в то время как экспрессия HIF-1 α отражает степень гипоксии. Если клетки первичной опухоли находятся в гипоксическом состоянии, сигнал гипоксии увеличивается. Гены ответа на гипоксию, которые регулируются HIF-1, включая те, которые участвуют в ремоделировании/миграции/инвазии тканей, апоптозе, пролиферации/дифференцировке и эффектах фактора роста цитокинов, опосредуются через конкретные клетки. Многие из них существуют еще до метастазирования. Это говорит о том, что сигнал гипоксии играет роль порочного круга костного метастазирования [66, 69].

При изучении парциального давления кислорода (Pressure of oxygen, PO₂) в черепае мыши было обнаружено, что PO₂ в костном мозге было менее 32 мм рт. ст., что значительно ниже, чем в других тканях или органах. Кроме того, PO₂ уменьшается с увеличением расстояния от эндоста до костного мозга, снижение PO₂ наиболее выражено в более глубокой области (9,9 мм рт. ст.). Гипоксия костного мозга может вызвать сверхэкспрессию HIF-1 [70]. В исследованиях MDA-MB-231 клетки РМЖ с сверхэкспрессией HIF-1 α прививались в левый желудочек мышей. Результаты показали, что сверхэкспрессия HIF-1 α может способствовать миграции опухолевых клеток в костную ткань, их преимущественную колонизацию и рост в областях с высоким уровнем гипоксии и сверхэкспрессией HIF-1 α . Гипоксия может активировать и стимулировать остеокласты к выработке RANK, VEGF и т. д., что ингибирует образование костей [71].

3.3. Уровень pH

Ацидоз костного микроокружения способствует развитию порочных кругов метастазирования в кости, а внеклеточный pH играет важную роль в нарушении остеогенеза и работе остеокластов [72]. Когда уровень внеклеточного pH меньше 6,9, активность остеокластов значительно повышается, что приводит к потере костной ткани, в то же время он ингибирует биологическую функцию остеобластов, что приводит к повреждению образования трабекул костной ткани и способствует экспрессии RANKL проостеокластов [73, 74]. Совместное действие остеобластов и остеокластов вызывает высвобождение щелочных костных минералов в костях, тем самым компенсируя системный ацидоз [72, 75, 76].

Метастазирование опухоли приводит к локальному ацидозу в костях [77]. Гликолиз в первичных опухолях и увеличение уровня молочной кислоты, а также снижение эффекта буферизации интерстициальной жидкости способствуют увеличению кислотности микроокружения. Инвазия опухоли, опосредованная кислой средой и изменением метаболизма сахара в опухолевых клетках, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, что приводит к более агрессивному фенотипу клеток [75].

Ацидоз изменяет динамику клеток на границе между опухолями и нормальными тканями, а также способствует апоптозу соседних клеток и деградации внеклеточного матрикса за счет высвобождения протеолитических ферментов. Опухолевые клетки отличаются от нормальных клеток, у них есть механизм компенсации, который позволяет осуществлять пролиферацию и метастазирование даже тогда, когда уровень внеклеточного pH является низким. Следовательно, опухолевые клетки нечувствительны к апоптозу, вызванному кислой средой [78].

Через HIF-опосредованную сверхэкспрессию гликолитических ферментов и увеличение молочнокислых продуктов гипоксия дополнительно способствует ацидозу опухолевых клеток [66, 68, 72]. Механизмы совместной регуляции гипоксии и pH контролируют выживаемость и пролиферацию метастатических клеток [72]. Данные литературы свидетельствуют, что окружающая среда в условиях опосредованного гипоксией ацидоза активирует путь передачи сигнала NF- κ B мезенхимальных стромальных клеток (Mesenchymal Stromal Cell), способствуя секреции различных факторов, таких как IL-1, IL-6 и CXCL2. Это приводит к индуцированной опухолью ноцицепции и гипералгезии, повышает инвазивность опухоли и способствует ускользанию опухолевых клеток от иммунного ответа [61, 79].

3.4. Концентрация ионов кальция

Ионы кальция, высвобождаемые минерализованным костным матриксом, способствуют образованию порочного круга метастазирования [80]. Кальций является основным компонентом костного матрикса, концентрация ионов кальция в костном микроокружении поддерживается в узком диапазоне — 1,1–1,3 ммоль/л. Остеолитическое повреждение кости может привести к повышению концентрации внеклеточных ионов кальция.

Ионы кальция работают через внеклеточный кальций-чувствительный рецептор (Calcium-sensing receptor, CaSR). CaSR представляет собой рецептор, связанный с G-белком (G protein coupled receptor, GPCR), который может активировать фосфолипазу C в условиях высокой концентрации ионов кальция [81]. CaSR может экспрессироваться в нормальных тканях, но избыточно экспрессируется при РМЖ, раке предстательной железы и других опухолях [80, 82]. CaSR регулирует секрецию PTHrP, а роль PTHrP в остеолитической деструкции и метастазировании в кости была описана выше.

В нормальных эпителиальных клетках молочной железы в ответ на низкий уровень кальция повышаются уровни PTHrP и CaSR, а высокий уровень кальция или действие агонистов CaSR снижают уровень PTHrP. В отличие от нормальных эпителиальных клеток молочной железы опухолевые клетки при РМЖ секретируют высокие уровни PTHrP в ответ на известные агонисты CaSR, гиперкальциемию и неомицин [80]. В литературе приводятся данные, что сверхэкспрессия цитоплазматического CaSR в образцах РМЖ положительно коррелирует с метастазами в кости, но не с метастазами в паренхиматозные органы. В связи с этим предполагается, что CaSR может стать новой мишенью для клинического лечения опухолей [83]. Таким образом, в порочном круге метастазирования в кости имеют значение CaSR, TGF- β и ионы кальция, высвобождаемые в результате остеолитической деструкции, активируя CaSR и тем самым увеличивая высвобождение PTHrP, поддерживая остеолитиз и разрушение костного матрикса.

Выводы

Возникновение метастазов в кости связано с биологическими характеристиками опухолевых клеток и костным микроокружением. Микроокружение кости обеспечивает уникальную и благоприятную среду для метастазирования, которая привлекает опухолевые клетки в кость, поддерживая процесс метастазирования. Когда опухолевые клетки успешно проникают в кость, они подвергаются воздействию различных факторов

микроокружения кости, таких как гипоксия, ацидоз и др., а также посредством различных механизмов сами создают среду, подходящую для выживания и роста опухолевых клеток.

Состав костного микроокружения очень сложен. Взаимосвязь между костным микроокружением и опухолевыми клетками, а также роль цитокинов в процессе метастазирования требуют дальнейшего изучения. По мере совершенствования молекулярных и генетических технологий механизмы метастазирования опухолевых клеток в кости будут постепенно выяснены. Данное обстоятельство позволит разработать профилактические мероприятия для уменьшения риска возникновения метастазов злокачественных опухолей в костях, повысить качество жизни пациентов, а также обеспечит теоретическую основу для разработки новых лекарственных средств для лечения костных метастазов.

Вклад авторов:

Бухаров А.В и Державин В.А — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, редактирование текста.

Харченко Н.В. и Каприн А.Д — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи;

Запиров Г.М — сбор и обработка материалов, редактирование текста;

Ван Ц. — концепция и дизайн исследования, сбор материалов, написание текста;

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities // *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):208–18. doi:10.1038/nrendo.2010.227
2. Ван Ц., Харченко Н.В. Сравнительный анализ хирургических вмешательств лечения пациентов с метастатическим поражением бедренной кости в сочетании с патологическими переломами // *Вестник РУДН. Серия: Медицина.* 2020;24(3):237–244. doi:10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244 [Wang J, Kharchenko NV. Comparative analysis of surgical interventions in the treatment of patients with metastatic lesions of the femur in combination with pathological fractures // *RUDN journal of medicine.* 2020;24(3):237–244 (In Russ.)]. doi:10.22363/2313-0245-2020-24-3-237-244
3. Ван Ц., Харченко Н.В., Карпенко В.Ю. Анализ факторов послеоперационного прогноза у пациентов с метастатическим поражением длинных трубчатых костей // *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(5):685–690. doi:10.17816/KMJ2020-685
4. NV, Karpenko VY. Analysis of postoperative prognostic factors in patients with long bones metastatic lesions // *Kazan Medical Journal.* 2020;101(5):685–690 (In Russ.)]. doi:10.17816/KMJ2020-685
5. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G et al. Molecular mechanisms of bone metastasis // *Cancer Genomics Proteomics.* 2016;13(1):1–12.
6. Florencio-Silva, Rinaldo et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells // *BioMed research international vol.* 2015(2015):421746. doi:10.1155/2015/421746
7. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2008;3(3):131–139. doi:10.2215/cjn.04151206
8. Datta HK, Ng WF, Walker JA et al. The cell biology of bone metabolism // *J Clin Pathol.* 2008;61(5):577–87. doi:10.1136/jcp.2007.048868
9. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? // *The American Journal of Pathology.* 2007;170(2):427–435. doi:10.2353/ajpath.2007.060834
10. Bonewald LF. The amazing osteocyte // *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011;26(2):229–238. doi:10.1002/jbmr.320
11. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation // *Annual Review of Cell and Developmental Biology.* 2009;25:629–648. doi:10.1146/annurev.cellbio.042308.113308
12. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells // *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746. doi:10.1155/2015/421746
13. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more // *Endocr Rev.* 2013;34(5):658–90. doi:10.1210/er.2012-1026
14. Brook N, Brook E, Dharmarajan A, Dass CR et al. Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets // *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;96:63–78. doi:10.1016/j.biocel.2018.01.003
15. Marks SCJr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton // *Am J Anat.* 1988;183(1):1–44. doi:10.1002/aja.1001830102
16. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers // *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3–12. doi:10.1016/j.abb.2014.05.003
17. Ono T, Nakashima T. Recent advances in osteoclast biology // *Histochem Cell Biol.* 2018;149(4):325–341. doi:10.1007/s00418-018-1636-2
18. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C et al. Extracellular matrix structure // *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4–27. doi:10.1016/j.addr.2015.11.001
19. Phan TC, Xu J, Zheng MH. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease // *Histol Histopathol.* 2004;19(4):1325–44. doi:10.14670/HH-19.1325
20. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis // *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2099–2113. doi:10.1002/jbmr.3618
21. Kan C, Vargas G, Pape FL et al. Cancer Cell Colonisation in the Bone Microenvironment // *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1674. doi:10.3390/ijms17101674
22. Croucher PI, McDonald MM, Martin TJ. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood // *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):373–86. doi:10.1038/nrc.2016.44
23. Haydar N, McDonald MM. Tumor Cell Dormancy — a Hallmark of Metastatic Growth and Disease Recurrence in

- Bone // *Curr Mol Bio Rep*. 2018(4):50–58. doi:10.1007/s40610-018-0088-8
23. Freeman A.K., Sumathi V.P., Jeys L. Metastatic tumours of bone // *Surgery. Orthopaedics i*. 2018;36(issue 1):35–40. doi:10.1016/j.mpsur.2017.10.002
 24. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? // *Cancer Metastasis Rev*. 2008;27(1):41–55. doi:10.1007/s10555-007-9109-4
 25. Verrecchia F, R dini F. Transforming Growth Factor- β Signaling Plays a Pivotal Role in the Interplay between Osteosarcoma Cells and Their Microenvironment // *Front Oncol*. 2018;8:133. doi:10.3389/fonc.2018.00133
 26. Dunn LK, Mohammad KS, Fournier PG et al. Hypoxia and TGF- β drive breast cancer bone metastases through parallel signaling pathways in tumor cells and the bone microenvironment // *PLoS One*. 2009;4(9):e6896. doi:10.1371/journal.pone.0006896
 27. Pickup MW, Owens P, Moses HL. TGF- β , Bone Morphogenetic Protein, and Activin Signaling and the Tumor Microenvironment // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(5):a022285. doi:10.1101/cshperspect.a022285
 28. Joshi A, Cao D. TGF- β signaling, tumor microenvironment and tumor progression: the butterfly effect // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2010;15:180–94. doi:10.2741/3614
 29. Cotta CV, Konoplev S, Medeiros LJ et al. Metastatic tumor in bone marrow: histopathology and advances in the biology of the tumor cells and bone marrow environment // *Ann Diagn Pathol*. 2006;10(3):169–192. doi:10.1016/j.anndiagpath.2006.04.001
 30. B dil  AE, R dulescu DM, Niculescu AG et al. Recent Advances in the Treatment of Bone Metastases and Primary Bone Tumors: An Up-to-Date Review // *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4229. doi:10.3390/cancers13164229
 31. Macedo F, Ladeira K, Pinho F et al. Bone Metastases: An Overview // *Oncol Rev*. 2017;11(1):321. doi:10.4081/oncol.2017.321
 32. Lu X, Mu E, Wei Y, Riethdorf S et al. VCAM-1 promotes osteolytic expansion of indolent bone micrometastasis of breast cancer by engaging $\alpha 4\beta 1$ -positive osteoclast progenitors // *Cancer Cell*. 2011;20(6):701–14. doi:10.1016/j.ccr.2011.11.002
 33. Malanchi I, Santamaria-Mart nez A, Susanto E et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization // *Nature*. 2011;481(7379):85–9. doi:10.1038/nature10694
 34. Zhang XM, Gao W, Pan Q. Research progress on mechanisms of bone metastasis of malignant tumor // *J Int Oncol*. 2011;38(1):67–69. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2011.01.022
 35. Zhang X. Interactions between cancer cells and bone microenvironment promote bone metastasis in prostate cancer // *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):76. doi:10.1186/s40880-019-0425-1
 36. Whyne CM, Ferguson D, Clement A et al. Biomechanical Properties of Metastatically Involved Osteolytic Bone // *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(6):705–715. doi:10.1007/s11914-020-00633-z
 37. Roodman GD. Genes associate with abnormal bone cell activity in bone metastasis // *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3–4):569–78. doi:10.1007/s10555-012-9372-x
 38. Chappard D, Bouvard B, Basl  MF et al. Bone metastasis: histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations // A review *Morphologie*. 2011;95(309):65–75. doi:10.1016/j.morpho.2011.02.004
 39. Mandal CC. Osteolytic metastasis in breast cancer: effective prevention strategies // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(9):797–811. doi:10.1080/14737140.2020.1807950
 40. Guise TA, Mohammad KS, Clines G et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases // *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6213s–6216s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1007
 41. Weibaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction // *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):411–25. doi:10.1038/nrc3055
 42. Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM et al. TGF- β signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development // *J Clin Invest*. 1999;103(2):197–206. doi:10.1172/JCI3523
 43. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlanee R et al. Understanding the Progression of Bone Metastases to Identify Novel Therapeutic Targets // *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):148. doi:10.3390/ijms19010148
 44. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond // *Front Immunol*. 2014;5:511. doi:10.3389/fimmu.2014.00511
 45. Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E et al. Bone morphogenetic proteins: facts, challenges, and future perspectives // *J Dent Res*. 2014;93(4):335–345. doi:10.1177/0022034513518561
 46. Wang W, Wang L. The role of Bone-stored growth factors in bone metastasis tumor // *Journal of Chinese Oncology*. 2015;21(12):1015–1018. doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2015.12.B014
 47. Cao Y, Cao R, Hedlund EM. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways // *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(7):785–9. doi:10.1007/s00109-008-0337-z
 48. Krzeszinski JY, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastasis // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015;36(6):360–373. doi:10.1016/j.tips.2015.04.006
 49. Ma X, Yu J. Role and progression of bone microenvironment in the development of bone metastasis in malignant tumors // *J Clin Pathol Res*. 2019;39(11):2514–2518. doi:10.3978/j.issn.2095-6959.2019.11.028
 50. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast // *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8:98–101.
 51. Hiraga T. Bone metastasis: Interaction between cancer cells and bone microenvironment // *J Oral Biosci*. 2019;61(2):95–98. doi:10.1016/j.job.2019.02.002
 52. Tu Q, Jin Z, Fix A et al. Targeted overexpression of BSP in osteoclasts promotes bone metastasis of breast cancer cells // *Journal of Cellular Physiology*, 2010;218(1):135–145. doi:10.1002/jcp.21576
 53. Chiang AC, Massagu  J. Molecular basis of metastasis // *New England Journal of Medicine*. 2008;359(26):2814–23. doi:10.1056/NEJMra0805239
 54. Elazar V, Adwan H, Golomb G et al. Sustained delivery and efficacy of polymeric nanoparticles containing osteopontin and bone sialoprotein antisenses in rats with breast cancer bone metastasis // *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*. 2010;126(7):1749–1760. doi:10.1002/ijc.24890
 55. Anract P, Biau D, Boudou-Rouquette P. Metastatic fractures of long limb bones // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017;103(1S):S41–S51. doi:10.1016/j.otsr.2016.11.001
 56. Augsten M, H ggel f C, Pe a C et al. A Digest on the Role of the Tumor Microenvironment in Gastrointestinal Can-

- cers // *Cancer Microenvironment*. 2010;3(1):167–176. doi:10.1007/s12307-010-0040-9
57. Yao Zhihong, Han Lei, Yang Zuozhang. Research progress of bone metastasis mechanism of malignant tumor // *Chin J Metastatic Cancer*. 2019;002(001):56–61. doi:10.3760/cma.j.issn.2096-5400.2019.01.012
58. Futakuchi M, Fukamachi K, Suzui M. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer // *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;99(Pt B):206–211. doi:10.1016/j.addr.2015.11.017
59. Altieri B, Di Dato C, Martini C et al. Bone Metastases in Neuroendocrine Neoplasms: From Pathogenesis to Clinical Management // *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1332. doi:10.3390/cancers11091332
60. Xiang L, Gilkes DM. The Contribution of the Immune System in Bone Metastasis Pathogenesis // *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):999. doi:10.3390/ijms20040999
61. Miller A, Homey B, Soto H et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis // *Nature*. 2001;410(6824):50–6. doi:10.1038/35065016
62. Zhao E, Wang L, Dai J et al. Regulatory T cells in the bone marrow microenvironment in patients with prostate cancer // *Oncoimmunology*. 2012;1(2):152–161. doi:10.4161/onci.1.2.18480
63. Mao Y, Xue P, Li LL et al. Advances in Molecular Mechanisms of Early Bone Metastasis // *Cancer Res Prev Treat*. 2019;46(9):856–860. doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0634
64. Sawant A, Hensel JA, Chanda D et al. Depletion of plasmacytoid dendritic cells inhibits tumor growth and prevents bone metastasis of breast cancer cells // *J Immunol*. 2012;189(9):4258–4265. doi:10.4049/jimmunol.1101855
65. Schernberg A, Blanchard P, Chargari C et al. Neutrophils, a candidate biomarker and target for radiation therapy? // *Acta Oncol*. 2017;56(11):1522–1530. doi:10.1080/0284186X.2017.1348623
66. Semenza Gregg L. The hypoxic tumor microenvironment: A driving force for breast cancer progression // *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(3):382–391. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.05.036
67. Bendinelli P, Maroni P, Matteucci E et al. Cell and Signal Components of the Microenvironment of Bone Metastasis Are Affected by Hypoxia // *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):706. doi:10.3390/ijms17050706
68. Rankin EB, Giaccia AJ. Hypoxic control of metastasis // *Science*. 2016;352(6282):175–80. doi:10.1126/science.aaf4405
69. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 // *Physiol Rev*. 2012;92(3):967–1003. doi:10.1152/physrev.00030.2011
70. Spencer JA, Ferraro F, Roussakis E et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals // *Nature*. 2014;508(7495):269–273. doi:10.1038/nature13034
71. Hiraga T. Hypoxic Microenvironment and Metastatic Bone Disease // *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3523. doi:10.3390/ijms19113523
72. Ibrahim-Hashim A, Estrella V. Acidosis and cancer: from mechanism to neutralization // *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1–2):149–155. doi:10.1007/s10555-019-09787-4
73. Di Pompo G, Lemma S, Cinti L et al. Intratumoral acidosis fosters cancer-induced bone pain through the activation of the mesenchymal tumor-associated stroma in bone metastasis from breast carcinoma // *Oncotarget*. 2017;8(33):54478–54496. doi:10.18632/oncotarget.17091
74. Arnett TR. Acidosis, hypoxia and bone // *Arch Biochem Biophys*. 2010;503(1):103–109. doi:10.1016/j.abb.2010.07.021
75. Tiedemann K, Hussein O, Komarova SV. Role of Altered Metabolic Microenvironment in Osteolytic Metastasis // *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:435. doi:10.3389/fcell.2020.00435
76. Avnet S, Di Pompo G, Lemma S et al. Cause and effect of microenvironmental acidosis on bone metastases // *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(1–2):133–147. doi:10.1007/s10555-019-09790-9
77. Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization // *J Bone Miner Metab*. 2007;25(2):99–104. doi:10.1007/s00774-006-0734-8
78. Di Pompo G, Cortini M, Baldini N et al. Acid Microenvironment in Bone Sarcomas // *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3848. doi:10.3390/cancers13153848
79. Avnet S, Di Pompo G, Chano T et al. Cancer-associated mesenchymal stroma fosters the stemness of osteosarcoma cells in response to intratumoral acidosis via NF- κ B activation // *Int J Cancer*. 2017;140(6):1331–1345. doi:10.1002/ijc.30540
80. Maroto R, Kurosky A, Hamill OP. Mechanosensitive Ca(2+) permeant cation channels in human prostate tumor cells // *Channels (Austin)*. 2012;6(4):290–307. doi:10.4161/chan.21063
81. Zhang C, Zhang T, Zou J et al. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist // *Sci Adv*. 2016;2(5):e1600241. doi:10.1126/sciadv.1600241
82. Das S, Clézardin P, Kamel S et al. The CaSR in Pathogenesis of Breast Cancer: A New Target for Early Stage Bone Metastases // *Front Oncol*. 2020;10:69. doi:10.3389/fonc.2020.00069
83. Xin XY, Li M, Wang HB. Research Progress of Calcium Ion Sensitive Receptor in Tumor // *Guangdong Medical Journal*. 2018(S1):272–275. doi:10.13820/j.cnki.gdyx.2018.s1.097

Поступила в редакцию 03.11.2021 г.

*A.V. Bukharov¹, V.A. Derzhavin¹, A.D. Kaprin^{1,2},
N.V. Kharchenko², G.M. Zapirova², J. Wang²*

Progress of research mechanisms for metastasis of a malignant tumor in the bone

¹ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Russia

² Federal state Autonomous educational institution of higher professional education «Peoples' Friendship University of Russia» of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation

Primary tumors can be metastable in almost all tissues of the body, but some tumors, such as breast cancer, prostate cancer, lung cancer, thyroid cancer and kidney cancer

are mainly metastasized in bones. The bone is the third in terms of the localization frequency of metastasis after the lungs and liver. Clinical manifestations of bone metastases include pain, reduction of mobility, pathological fractures, etc., which are combined with skeleton-related events (Skeletal-Related Events, Sres). The appearance of metastases in the bone urges the quality of life of patients and reduce the survival period. Currently, the mechanism for metastasizing tumor cells in the bone is not fully clear. Recent studies show that the occurrence of metastasis in the bone includes characteristics of tumor cells, bone microenvironment and interaction between two. This literary review analyzed the characteristics of tumor cells, the type and characteristics of

metastases in the bone, the specificity of bone microenvironment and the interaction between tumor cells and bone microenvasters, which can provide theoretical basis and new ideas for the prevention and treatment of metastasis bone. To prepare the review, cited references are retrieved from following databases Scopus, Web of Science, Medline, PubMed, CyberLeninka, RISC and CNKI. The analysis used references indexed in the Scopus and Web of Science databases (93%), RISC and CNKI databases (7%). More than 50% of the paper were published in the last 5 years. 83 references are used for completing this review.

Key words: review; bone metastases, bone microenvironment, hypoxia, pH level, calcium ion concentration

Сведения об авторах

Бухаров Артем Викторович, д-р мед. наук., зав. хирургического отделения онкологической ортопедии, Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, artembuharov@mail.ru.

Державин Виталий Андреевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник хирургического отделения онкологической ортопедии, Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, osteosa@yandex.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, чл.-корр. РАО, д-р мед. наук, профессор, главный уролог РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; заведующая кафедрой онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3, kaprin@mail.ru

Харченко Наталья Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86, docsemi@yandex.ru.

Запиров Гаджимурад Магомедович, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86, zapirov@mail.ru

Ван Цзюнь, аспирант, ассистент кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86, kcbwb2000@163.com

Bukharov Artem Viktorovich, Dr. of Sci. (Med.), Chief of the Surgical Department of Oncological Orthopedics, Moscow Scientific Research Institute of Oncology named after V.I. P.A. Hertsen — Branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, artembuharov@mail.ru.

Derzhavin Vitalii Andreevich, Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Surgical Department of Oncological Orthopedics, Moscow Scientific Research Institute of Oncology named after V.I. P.A. Hertsen — Branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, osteosa@yandex.ru

Kaprin Andrey Dmitrievich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia. (Moscow, Russia); General Director of the Moscow Research Institute of Oncology. P.A. Hertsen — Branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, kaprin@mail.ru

Kharchenko Natalya Vladimirovna, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia, docsemi@yandex.ru

Zapirov Gadzhimurad Magomedovich, Cand. Med. Sci., Associate Professor of Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia, zapirov@mail.ru

Wang Jun, postgraduate student, assistant of the Department of Oncology and X-rayradiology at the Peoples' Friendship University of Russia, 86 Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia, kcbwb2000@163.com