

Лечебно-диагностический
Центр Международного
Института Биологических
Систем имени
С.М. Березина,
г. Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ КОСТЕЙ

Н.А. Воробьев

*Разнообразие методов
лучевого воздействия при
метастазах в кости
позволяет решать как
задачи паллиативной
терапии (обезболивания),
так и добиваться
локального контроля над
очагом поражения. При
планировании лечения
необходимо учитывать
ожидаемую
продолжительность
жизни пациента,
морфологическую
структуру опухоли, число и
локализацию метастазов,
степень выраженности
болевого синдрома.*

Течение злокачественного заболевания может осложняться развитием костных метастазов, которые, в свою очередь, способны вызывать болевой синдром, сдавление спинного мозга, гиперкальциемию, появление патологических переломов, тем самым усугубляя тяжесть состояния больного. Лечение таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода с участием широкого круга специалистов: онкологов, хирургов, радиологов, специалистов в области противоболевой терапии и паллиативной медицины. Показатели выживаемости и качества жизни у больных с множественным поражением скелета существенно ниже таковых у пациентов без костных метастазов [49]. Выбор лечения должен быть обусловлен предполагаемой продолжительностью жизни пациента, а также стремлением уменьшить выраженность клинических проявлений заболевания при минимальном количестве побочных эффектов. Лучевая терапия является одним из наиболее часто применяемых методов борьбы с костными метастазами. Успех терапии зависит от множества факторов, среди которых морфологическая принадлежность опухоли, вид костного поражения (остеолитический или остеобластический), локализация и количество очагов, наличие нагрузки на кость, распространенность заболевания, степень выраженности болей до лечения. Немаловажное значение имеет и то, с какой целью проводится облучение: уменьшение болей, предупреждение патологического перелома, локальный контроль. В зависимости от конечной цели терапии выбирается вид лучевого воздействия, доза и объем облучаемых тканей. Возможно применение как местного, так и системного лучевого воздействия.

Дистанционная лучевая терапия

Основную массу больных с метастатическим поражением костей, подвергающихся лучевой терапии (ЛТ), составляют пациенты, страдающие болевым синдромом. Ведущим показателем при оценке эффективности ЛТ в этом случае является уменьшение или исчезновение болей. По данным литературы, благодаря облучению, частичного эффекта удается добиться у 60-80%, а полного обезболивания у 15-40% пациентов [54].

Наиболее широко применяемым методом паллиативного воздействия является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), проводимая при помощи линейных ускорителей, создающих ионизирующее излучение. ДЛТ может быть как локальной, воздействующей на небольшие по площади участки поражения костной ткани, так и крупнопольной, при которой размеры зоны облучения могут включать до 1/2 площади тела пациента.

Среди радиологов длительное время не было единого мнения о том, какой из режимов паллиативной локальной ЛТ (ЛЛТ) является наиболее эффективным. Одинаково широко применялись следующие схемы облучения: 40Грх20фр., 30Грх10фр., однократное облучение в дозе 8, 6 и 4Гр. За последние 10 лет проведено несколько крупных рандомизированных исследований III фазы по сравнительной оценке эффективности и безопасности наиболее часто применяемых режимов ЛЛТ [4, 14, 20, 23, 25, 38, 41, 47], по результатам которых не было выявлено значимого различия ни между показателями противоболевой эффективности, ни в частоте развития побочных эффектов. В то же время было отмечено, что необходимость выполнения повторного сеанса ЛЛТ, вызванная рецидивом боле-

вого синдрома, в группе однократного облучения в 2,5 раза (20%) выше, нежели в группе фракционированной терапии (8%). Сеанс однократного облучения в дозе 8Гр является предпочтительным для ослабленных пациентов с низким функциональным статусом, невысокой ожидаемой продолжительностью жизни и наличием выраженного мягкотканного компонента. ЛЛТ в режиме фракционирования чаще рекомендуется пациентам с хорошим прогнозом с целью минимизации необходимости в повторном облучении.

Крупнопольное облучение или облучение большими полями используется как в виде паллиативной терапии при наличии распространенного поражения, так и в адъювантном режиме с целью профилактики появления костных метастазов. Зоны облучения принято разделять на 3 группы: верхнюю, среднюю и нижнюю. Верхняя зона включает в себя грудную и брюшную полость от шеи до гребня подвздошной кости. К средней зоне относятся брюшная полость и полость таза от диафрагмы до седалищных бугров. В состав нижней зоны входят малый таз и бедренные кости. Токсичность проводимого лечения в данном случае определяется органами риска, входящими в зону облучения.

В 1986 году O. Salazar и соавт. опубликовали результаты клинического исследования RTOG 78-10 по определению максимальной толерантной дозы (МТД) при однократном крупнопольном облучении. Значение МТД для средней и нижней зон составило 8 Гр, а для верхней зоны – 6 Гр. Уменьшение болевого синдрома было отмечено у 73% пациентов, исчезновение болей – у 19%. В половине случаев противоболевой эффект отмечался уже через 2 дня после проведенного лечения, у оставшихся больных – в течение 2-х недель [46]. Быстрый ответ на терапию является одним из главных преимуществ крупнопольного облучения.

В ходе исследования RTOG 82-06 проводилась оценка эффективности комбинированного применения крупнопольного облучения и ЛЛТ с целью предотвращения появления новых метастатических очагов. Все пациенты подверглись ЛЛТ костных очагов, после чего половине из них был проведен сеанс однократного крупнопольного облучения. Согласно опубликованным результатам, медиана времени до прогрессирования составила 6,3 и 12 месяцев в группах локального и комбинированного лечения соответственно [40].

Несмотря на высокую эффективность крупнопольного облучения, данный вид терапии может сопровождаться серьезными побочными эффектами: гипотензией, тошнотой, рвотой, диареей, пневмонитом, нейтропенией, тромбоцитопенией. С целью профилактики острых токсических реакций применяют противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды и антиэметики. Другим способом борьбы с нежелательными проявлениями терапии является применение различных режимов фракционирования. Так, Salazar и соавт. доказали высокую эффективность и безопасность двухдневного курса крупнопольного облучения суммарной дозой 12 Гр (2 фрак-

ции в день по 3 Гр за фракцию), что позволило снизить необходимость в премедикации и мониторинге пациентов после сеанса терапии. В 91% случаев было отмечено уменьшение, а в 43% - исчезновение болевого синдрома. Противоболевой эффект в среднем отмечался уже на 3-й день после терапии, достигая максимума на 8-й день. Средняя продолжительность безболевого периода составила 112 дней. Нежелательные явления III-IV степени отмечались у 12% пациентов и носили транзиторный характер [45].

Стереотаксическая лучевая терапия (СтЛТ) является новым, перспективным видом ДЛТ, благодаря которой появилась возможность подведения большой дозы излучения с высокой точностью за малое (1-5) число фракций. Это позволяет добиваться контроля, в том числе и над радиорезистентными опухолями. Одной из основных областей применения СтЛТ является терапия больных с метастатическим поражением позвоночника. Существует лишь несколько ускорителей, удовлетворяющих требованиям проведения СтЛТ. Среди них роботизированная система CyberKnife и линейный ускоритель Varian Truebeam. Данное оборудование позволяет с миллиметровой точностью подвести дозу облучения к мишени, при этом максимально сохраняя окружающие здоровые органы и ткани. Постоянный контроль положения мишени осуществляется при помощи рентгеновских снимков либо компьютерной томографии.

На сегодняшний день не существует единой стандартной дозы и режима облучения для СтЛТ поражений позвоночника. Однократное облучение может проводиться дозами от 8 до 24Гр, либо применяются режимы гипофракционирования (4Грх5фр., 6Грх5фр., 8Грх3фр.). Основной целью СтЛТ является достижение локального контроля над очагом, что также отличает ее от других видов ДЛТ, при которых основным показателем эффективности является уменьшение болевого синдрома. В литературе не удалось обнаружить данных рандомизированных исследований по оценке эффективности СтЛТ у пациентов с метастатическим поражением позвоночника. Опубликованы единичные результаты исследований I/II фазы, согласно которым контроль над болевым синдромом достигался в 43-94%, а локальный контроль – в 78-97% случаев [2, 5, 16, 37, 44, 51, 56]. Согласно публикации Y. Yamada и соавт. (2008), при помощи однократного высокодозного облучения возможно достигать $\geq 90\%$ локального контроля над ростом метастазов солидных опухолей в позвоночник, избегая при этом тяжелых токсических реакций [55].

СтЛТ также используется в случаях компрессии спинного мозга опухолью. По данным R. Jin и соавт., проводившим СтЛТ 24 больным миеломой с компрессией спинного мозга в режиме 16Грх1фр., купирование болевого синдрома отмечено у 54%, а исчезновение неврологических симптомов – у 71% пациентов. Полный регресс опухоли по данным МРТ отмечен у 81,2% из 16 наблюдавшихся больных [24]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследований, применение СтЛТ ограничено,

в первую очередь, за счет высоких требований к выполнению процедуры: правильная укладка и фиксация пациента, тщательное планирование терапии, проверка качества и точности подведения дозы, наличие высококвалифицированного персонала.

Наиболее тяжелыми осложнениями, сопровождающими СтЛТ поражений позвоночника, являются миелопатия и патологические переломы. Однако если развития миелопатии в большинстве случаев удается избежать посредством тщательного планирования и использования высокоточного оборудования [17, 43], то риск возникновения компрессионных переломов позвонков достаточно велик. Так в исследовании, проведенном P. Rose и соавт., вероятность развития компрессионного перелома позвонков после однократного сеанса СтЛТ в дозе 18-24Гр составляла 39% [42]. Среди факторов, предрасполагающих к развитию переломов, были выделены такие, как расположение и объем очага поражения.

В рекомендациях ASTRO по паллиативной лучевой терапии за 2011 год указывается, что лечение с применением СтЛТ должно проводиться исключительно в рамках клинических исследований и не рекомендуется к применению в качестве первичной терапии пациентов с компрессией спинного мозга [32].

Одним из возможных путей повышения эффективности терапии пациентов с метастатическим поражением скелета может являться проведение ДЛТ в комбинации с введением бисфосфонатов. В литературе удалось обнаружить лишь одно исследование, посвященное оценке эффективности применения ибандроната в сочетании с ДЛТ [53]. У всех 45 пациентов, включенных в исследование, отмечалось уменьшение болевого синдрома, полное исчезновение болей у 69% больных через 3 месяца, и у 81% – через 10 месяцев после облучения. Усиление болей было отмечено лишь в 11% случаев спустя 10 месяцев после начала терапии.

Результаты экспериментального исследования на крысах по оценке эффективности изолированной ДЛТ в сравнении с комбинацией “ДЛТ+клодронат” напрямую не подтверждают предположение о преимуществе совместного применения бисфосфонатов и ДЛТ, однако, позволяют предположить, что остеопротективный эффект бисфосфонатов способствует сохранению структурной целостности кости и ускоряет восстановление костной ткани после сеанса ДЛТ [28]. Необходимо проведение рандомизированных клинических исследований III фазы с целью изучения эффективности совместного применения бисфосфонатов и ДЛТ у пациентов с метастатическим поражением скелета.

Осложнения ДЛТ костных метастазов можно условно разделить на две группы: осложнения, связанные с поражением вовлеченных в зону облучения органов риска, и осложнения, связанные с непосредственным облучением костной ткани и очага поражения. Осложнения первой группы удастся минимизировать благодаря использованию высокоточного оборудования и повышению конформности облучения, в то время как борьба с ос-

ложнениями второй группы и сегодня остается серьезной проблемой для лучевых терапевтов.

Одним из побочных эффектов ДЛТ является транзитное усиление болевого синдрома. Согласно результатам исследования, проведенного D. Loblaw и соавт., “вспышка” болей на фоне ДЛТ отмечалась у 34% пациентов. Средняя продолжительность ее составляла 3 дня. При этом частота возникновения “вспышки” в группе однократного облучения дозой 8Гр была выше и составила 44% по сравнению с таковой в группе фракционированной ЛТ (24%) [30]. Риск развития подобных осложнений может быть уменьшен при помощи профилактического назначения НПВС и кортикостероидов.

Другим побочным проявлением ДЛТ является разрушение костной ткани. Эпифиз кости наиболее чувствителен к воздействию облучения. Микроскопические изменения отмечаются уже при дозе 3Гр, а задержка роста при 4Гр. Поздние лучевые реакции развиваются через несколько лет после лечения и заключаются в нарушении функции остеобластов, атрофии костного мозга, замещении его соединительной тканью, патологической ломкости костей, нарушении трофики, развитии остеонекроза и остеомиелита [7]. Вышеперечисленные изменения характеризуются термином “радиационный остит (остит)”. Факторами, способствующими развитию постлучевых патологических переломов, являются большая доза облучения, высокая энергия пучка и наличие остеопороза в анамнезе.

Системная лучевая терапия с применением радионуклидов

Системная лучевая терапия (СЛТ) с применением радионуклидов используется при множественном метастатическом поражении скелета, сопровождающемся выраженным болевым синдромом. Наибольшее распространение получили изотопы Стронций⁸⁹ и Самарий¹⁵³. Главной целью этого вида терапии является уменьшение болевого синдрома. Основную массу больных составляют пациенты, страдающие раком простаты (РПЖ) и раком молочной железы (РМЖ).

Радиоактивные изотопы в терапии костных метастазов применяются с середины 20 века. J. Lawrence и S. Tobias были первыми, кто использовал радиоактивный фосфор³² для лечения злокачественных опухолей [29]. Позднее Фосфор³² применялся с целью терапии болевого синдрома, обусловленного наличием метастазов в кости, однако широкого распространения данный метод не получил из-за выраженной миелосупрессии [8, 15, 33, 35, 48]. В 1976 году были опубликованы данные N. Firisian и соавт., которые отметили анальгетический эффект во время выполнения остеосцинтиграфии с использованием Стронция⁸⁵ у пациентов с костными метастазами. Это наблюдение послужило основанием для проведения клинического исследования по оценке эффективности применения β-излучающего изотопа Стронция⁸⁹ у больных метастатическим РПЖ. У 9 из 11 пациентов отмечалось продолжительное уменьшение болевого синдрома [11].

Полученные результаты послужили поводом к дальнейшему изучению системной лучевой терапии.

Метаболизм стронция в организме сходен с метаболизмом кальция, что обуславливает его тропность к костной ткани. Установлено, что около 70% стронция, введенного в организм, накапливается в костях, а концентрация в очагах метастатического поражения в 5 раз превышает концентрацию в непораженной костной ткани [12].

Механизмы противоболевого эффекта СЛТ до конца не изучены. Одной из вероятных причин называют лучевое воздействие на лимфоциты, ответственные за выработку цитокинов [19].

Показаниями к проведению СЛТ являются множественное диффузное метастатическое поражение скелета, выраженный болевой синдром с необходимостью постоянного применения анальгетиков, предполагаемая продолжительность жизни более 6 месяцев, общее состояние по шкале Карновского $\geq 60\%$. К противопоказаниям относятся уровень тромбоцитов $< 60 \times 10^9/\text{л}$, уровень лейкоцитов $< 3,5 \times 10^9/\text{л}$, проведение химиотерапии в течение последних 4-х недель, ДВС-синдром, снижение фильтрационной функции почек, наличие патологических переломов [19]. При использовании Стронция⁸⁹ противоболевой эффект отмечается в среднем через 15 дней после введения, при использовании Самария¹⁵³ – через 2-7 дней, а общая его продолжительность составляет в среднем 2-4 месяца, иногда достигая 1,5 лет [9]. Уменьшение болевого синдрома отмечается в 40-95% случаев, а полное исчезновение болей у 20-30% больных. При необходимости возможно повторное введение изотопа с интервалом в 3-4 месяца, что, как правило, является эффективным в тех случаях, когда был зафиксирован ответ на первое введение препарата [3, 10, 34].

Помимо противоболевого эффекта СЛТ обладает и противоопухолевым действием. Так, при использовании Стронция⁸⁹ у больных гормонорезистентным раком предстательной железы (ГРПЖ) зафиксировано снижение уровня ПСА [6, 52]. Небольшой интерес в этой связи представляет использование изотопа Рений¹⁸⁸, который обладает выраженным средством к остеокластам. Согласно данным Н. Palmedo и соавт. (2003), после двукратного введения Рения¹⁸⁸ с интервалом в 8 недель у пациентов с метастатическим ГРПЖ отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома в 92%, а снижение уровня ПСА $> 50\%$ – в 39% случаев [39].

Одним из возможных осложнений СЛТ является транзиторная миелосупрессия, проявляющаяся, как правило, снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов через 3-6 недель после введения изотопа. Также может отмечаться временное усиление болевого синдрома, требующее назначения анальгетиков. Так в исследовании, проведенном F. Kraeber-Bodere и соавт. (2000), гематологическая токсичность III-IV степени отмечалась в 5% случаев, а временное усиление болевого синдрома после введения Стронция⁸⁹ – у 23% пациентов [27].

Лучевая абляция гипофиза

В течение последних 50 лет предпринимаются попытки купировать костный болевой синдром путем выполнения хи-

рургической, химической или лучевой гипofизэктомии. До недавнего времени данный вид лечения был достаточно травматичным и нередко сопровождался такими серьезными осложнениями как несахарный диабет, пангипопитуитаризм, нарушение зрения.

Положительный эффект гипofизэктомии при метастатическом РМЖ был впервые описан в работе R. Luft и соавт. в 1953 году [31]. С тех пор в литературе периодически встречаются публикации, посвященные изучению методики абляции гипofиза в качестве паллиативной терапии у больных, страдающих метастатическим РМЖ и РПЖ [26, 50, 36]. До недавнего времени эта процедура была крайне травматичной и требовала выполнения краниотомии.

Альтернативным минимально инвазивным методом абляции гипofиза является интерстициальное облучение путем имплантации в гипofиз радиоактивного изотопа Иттрий⁹⁰ [26]. Так, W. Greening и S. Thompson в 1966 году опубликовали результаты лечения 42 больных распространенным РМЖ с использованием методики трансэпидуральной имплантации в гипofиз Иттрия⁹⁰. Согласно полученным данным, у 16 больных (38%) был отмечен положительный эффект от проведенного лечения [18]. В 1980 году была опубликована статья Fitzpatrick и соавторов, в которой приведены результаты лечения 55 больных РПЖ, страдавших болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костей. 53 больным интраселлярно был имплантирован изотоп Иттрий⁹⁰, двум больным было выполнено введение спирта в гипofиз. У 44 больных (80%) отмечалось значительное уменьшение болевого синдрома, 12 пациентов отметили полное исчезновение боли. В 11 случаях (20%) снижения болевого синдрома отмечено не было. Из 39 больных, нуждавшихся в приеме наркотических анальгетиков до лечения, лишь у 12 потребовалось их повторное назначение [13].

С развитием радиотерапии и появлением протонных ускорителей открылись новые возможности для неинвазивного, безопасного воздействия на внутренние ткани и органы с целью абляции и лечения. Кондратьев Б.В. и соавторы (2008) выполнили абляцию передней доли гипofиза при помощи протонного ускорителя 98 больным диссеминированным и местно-распространенным РПЖ. Облучение выполнялось узкими пучками протонов энергией 1000 МэВ. У 70% больных отмечался выраженный анальгезирующий эффект, лучевых осложнений выявлено не было. Положительный эффект наступал спустя 6-12 месяцев после лечения и сопровождался снижением уровня тропных гормонов гипofиза, следствием чего была отмена гормонотерапии, стабилизация опухолевого процесса [1].

С появлением установки для стереотаксической радиохирургии “Гамма-нож” производства шведской компании Elekta была открыта новая страница в истории лечения образований головного мозга, таких, как глиомы, менигиомы, артериовенозные мальформации, опухоли гипofиза. В последнее десятилетие в литературе появились статьи, посвященные применению “гамма-ножа” для купирования хронического болевого синдрома у онкологических больных, обусловленного наличием костных метастазов. Так, M. Hayashi и соавторы (2004) сообщают о 9 случаях использования метода радиохирургической

абляции гипофиза у онкологических больных с костными метастазами с целью достижения противоболевого эффекта при помощи "гамма-ножа". Доза облучения составляла 160 Гр. У всех пациентов болевой синдром полностью купировался в течение нескольких дней после процедуры. Противоболевой эффект сохранялся на протяжении всего периода жизни больных. Выраженность эффекта не зависела от гормональной активности опухоли. Ни у одного из больных не было отмечено тяжелых гормональных нарушений после лечения, в том числе пангипопитуитаризма или несахарного диабета. Также не было отмечено расстройств зрения. Максимальное время наблюдения до смерти больного составило 24 месяца. При исследованиях, выполненных после лечения, не было выявлено различимых по МРТ изменений в зоне облучения [21].

На сегодняшний день механизм развития противоболевого эффекта вследствие частичного или полного разрушения гипофиза неизвестен. Большинство онкологических больных с болевым синдромом испытывают облегчение при использовании морфина. Одной из гипотез может являться морфиноподобный эффект, развивающийся после гипофизэктомии. Известно, что препропиомеланокортин, являющийся предшественником β -эндорфина и содержащийся в гипофизе и nucleus arcuata гипоталамуса, способен оказывать морфиноподобное действие и купировать болевой синдром. Возможно, имеет место повышение уровня β -эндорфина в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости после гипофизэктомии. Предполагается, что абляция гипофиза и стебля

запускает высвобождение препропиомеланокортина в кровь и спинномозговую жидкость, что способствует реализации противоболевого эффекта [22]. Необходимо продолжение научной работы в этом направлении с привлечением радиологов, морфологов, нейрофизиологов и проведением рандомизированных клинических исследований.

В настоящее время радиологическое лечение является одним из наиболее эффективных и доступных методов терапии больных с метастатическим поражением скелета. Разнообразие методов лучевого воздействия позволяет решать как задачи паллиативной терапии (обезболивания), так и добиваться локального контроля над очагом поражения. Основанная на современных знаниях радиобиологии разработка новых режимов дозирования и фракционирования в комбинации с высокотехнологичным оборудованием позволяет добиться уменьшения длительности курса паллиативной ЛТ и минимизировать побочные эффекты, в то же время повышая эффективность лечения. СЛТ также остается одним из ведущих методов паллиативной терапии для определенной категории больных. Использование радиоизотопов является наиболее результативным при наличии остеобластических метастазов, характерных для определенного типа опухолей, а также в тех случаях, когда невозможно использовать ДЛТ (множественное, распространенное поражение скелета). При современном уровне развития радиологии успех терапии, во многом определяется правильным выбором цели лечения и метода ее достижения.

Список литературы

1. Кондратьев Б.В., Виноградов В.М., Шалек Р.А., Пушкарева Т.В., Копанева М.В. Стереотаксическая лучевая абляция гипофиза узким пучком протонов как этап системного лечения местно-распространенного и метастатического рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Прил. №1. Материалы конференции.
2. Amdur R.J., Bennett J., Olivier K. et al. A prospective, phase II study demonstrating the potential value and limitation of radiosurgery for spine metastases // Amer. J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.32. – P.515-520.
3. Bauman G., Charette M., Reid R. et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review // Radiother Oncol. – 2005. – Vol.75. – P.258-270.
4. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: Randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up // Radiother Oncol. – 1999. – Vol.52. – P.111-121.
5. Chang E.L., Shiu A.S., Mendel E. et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure // J. Neurosurg Spine. – 2007. – Vol.7. – P.151-60.
6. Dafermou A., Colamussi P., Giganti M. et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer // Europ. J. Nucl. Med. – 2001. – Vol.28. – P.788-798.
7. Dalinka M.K., Mazzeo V.P. Complications of radiation therapy // Crit Rev Diagn Imaging. – 1985. – Vol.23. – P.235-267.
8. Donati R.M., Ellis H., Gallagher N.I. Testosterone potentiated P32 in prostate carcinoma // Cancer. – 1966. – Vol.19. – P.1088-1090.
9. Falkmer U., Jarbult J., Wersall P. et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases // Acta Oncol. – 2003. – Vol.42. – P.620-633.
10. Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: A systematic review // Lancet Oncol. – 2005. – Vol.6. – P.392-400.
11. Firusian N., Mellin P., Schmidt C.G. Results of strontium 89 therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: A preliminary report // J. Urol. – 1976. – Vol. 116. – P.764-768.
12. Firusian N. Kinetik des Radiostrontium // Nuclearmedizin. – 1974. – Vol.13. – P.127-128.
13. Fitzpatrick J.M., Gardiner R.A., Williams J.P. et al. // British Journal of Urology. – 1980. – Vol. 52. – P.301-304.
14. Foro A., Fontanals A., Galceran J. et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful

- bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction // *Radiother Oncol.* – 2008. – Vol.89. – P.150-155.
15. *Friedell H.L., Storaasli J.P.* The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastases to bone // *Amer. J. Roentgenol.* – 1950. – Vol.64. – P.559-575.
16. *Gerszten P.C., Burton S.A., Ozbasoglu C., Welch W.C.* Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution // *Spine.* – 2007. – Vol.32. – P.193-199.
17. *Gibbs I.C., Kammerdsupaphon P., Ryu M.R. et al.* Image-guided robotic radiosurgery for spinal metastases // *Radiother Oncol.* – 2007. – Vol.82. – P.185-190.
18. *Greening W.P., Thompson S.G.* Interstitial irradiation of the pituitary gland for advanced carcinoma of the breast using the trans-ethmoidal approach // *Brit. J. Cancer.* – 1966. – Vol.20. – P.703-709.
19. *Halperin E., Perez C., Brady L.* *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition. – 2008.
20. *Hartsell W., Konski A., Scott C. et al.* Randomized trial of short versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol.97. – P.798-804.
21. *Hayashi M., Taira T., Chernov M. et al.* Gamma knife surgery for cancer pain-pituitary gland—stalk ablation: a multicenter prospective protocol since 2002 // *J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 100. – P.1133-1134.
22. *Hayashi M., Taira T., Ocbiai T., et al.* Gamma Knife Pituitary Radiosurgery for Intractable Pain: New Treatment Trial of Thalamic Pain Syndrome // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol.102. – P.38-41.
23. *Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. et al.* A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol.42. – P.161-167.
24. *Jin R., Rock J., Jin J.Y. et al.* Single fraction spine radiosurgery for myeloma epidural spinal cord compression // *J. Exp. Ther. Oncol.* – 2009. – Vol.8. – P.35-41.
25. *Kaasa S., Brenne E., Lund J.-A. et al.* Prospective randomized multicentre trial on single fraction radiotherapy (8Gy-1) versus multiple fractions (3Gy-10) in the treatment of painful bone metastases // *Radiother Oncol.* – 2006. – Vol.79. – P.278-284.
26. *Khan O., Allen J., Williams G., Mashiter K., Joplin G.F.* Repeat pituitary ablation for advanced prostatic cancer // *Postgraduate Medical Journal.* – 1985. – Vol.61. – P.433-434.
27. *Kraeber-Bodere F., Champion L., Rousseau C. et al.* Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement // *Europ. J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol.27. – P.1487-1493.
28. *Krempien R., Huber P., Treiber M. et al.* Combination of irradiation and bisphosphonates in the therapy of bone metastases: An experimental study // *Int. J. Radiation Oncology Biology Physics.* – 2000. – Vol.48. – P.271-272.
29. *Lawrence JH, Tobias CA.* Radioactive isotopes and nuclear radiations in the treatment of cancer // *Cancer Res.* – 1950. – Vol.16. – P.185-193.
30. *Loblaw D.A., Wu J.S.Y., Warde P. et al.* Pain flare after palliative radiotherapy for osseous metastases: a nested randomized controlled trial of single versus multiple fractions // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.20. – P.395.
31. *Luft R., Olivecrona H.* Experiences with hypophysectomy in man // *J. Neurosurg.* – 1953. – Vol.10. – P.301-316.
32. *Lutz S., Berk L., Chang E. et al.* Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2011. – Vol.79. – P.965-976.
33. *Maxfield J.R.Jr., Maxfield J.G.S., Maxfield W.S.* Use of radioactive phosphorus and testosterone in metastatic bone lesions from breast and prostate // *South. Med. J.* – 1958. – Vol.51. – P.320-328.
34. *McEwan A.J.* Use of radionuclides for the palliation of bone metastases // *Semin Radiat Oncol.* – 2000. – Vol.10. – P.103-114.
35. *Morales A., Connolly J.G., Burr R., Bruce A.W.* The use of radioactive phosphorus to treat bone pain in metastatic carcinoma of the prostate // *Can. Med. Assoc. J.* – 1970. – Vol.103. – P.372-373.
36. *Morrice G.* Chemical hypophysectomy for cancer pain // *Advances in Neurology.* – 1977. – Vol.4. – P.707-714.
37. *Nelson J.W., Yoo D.S., Sampson J.H. et al.* Stereotactic body radiotherapy for lesions of the spine and paraspinal regions // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – Vol.73. – P.1369-1375.
38. *Nielsen O., Bentzen S., Sandberg E. et al.* Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases // *Radiother Oncol.* – 1998. – Vol.47. – P.233-240.
39. *Palmedo H., Manka-Waluch A., Albers P. et al.* Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: Randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.2869-2875.
40. *Poulter C., Cosmatos D., Rubin P. et al.* A report of RTOG 82-06: A phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases // *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol.23. – P.207-214.
41. *Roos D., Turner S., O'Brien P. et al.* Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05) // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Vol.75. – P.54-63.

42. Rose P.S., Laufer I., Boland P.J. et al. Risk of fracture after single fraction image-guided intensity-modulated radiation therapy to spinal metastases // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.5075-5079.
43. Ryu S., Jin J.Y., Jin R. et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery // Cancer. – 2007. – Vol.109. – P.628-636.
44. Sabgal A., Ames C., Chou D. et al. Stereotactic body radiotherapy is effective salvage therapy for patients with prior radiation of spinal metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2009. – Vol.74. – P.723-31.
45. Salazar O., Sandhu T., Da Motta N. et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA) // Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys. – 2001. – Vol.50. – P.765-775.
46. Salazar O.M., Rubin P., Hendrickson F. et al. Single dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group Report // Cancer. – 1986. – Vol.58. – P.29-36.
47. Sande T., Ruenes R., Lund J. et al. Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: Results from a randomised multicentre trial // Radiother Oncol. – 2009. – Vol.91. – P.261-266.
48. Smart J.G. The use of P32 in the treatment of severe pain from bone metastases of carcinoma of the prostate // Brit. J. Urol. – 1965. – Vol.37. – P.139-147.
49. Smith H.S. Painful osseous metastases // Pain Physician. – 2011. – Vol.14(4). – P.373-405.
50. Tindall G.T., Ambrose S.S., Christy J.H., Patton J.M. Hypophysectomy in the treatment of disseminated carcinoma of the breast and prostate gland // South Med. J. – 1976. – Vol.69. – P.579-583.
51. Tsai J.T., Lin J.W., Chiu W.T., Chu W.C. Assessment of image-guided CyberKnife radiosurgery for metastatic spine tumors // J. Neurooncol. – 2009. – Vol.94. – P.119-127.
52. Turner S.L., Gruenewald S., Spry N. et al. Metastron Users Group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer // Brit. J. Cancer. – 2001. – Vol.84. – P.297-302.
53. Vassiliou V., Kalogeropoulou G., Christopoulos C. et al. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: Clinical evaluation and radiographic assessment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol.67. – P.264-272.
54. Wu J.S., Wong R., Johnston M. et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol.55. – P.594-605.
55. Yamada Y., Bilsky M.H., Lovelock D.M. et al. High-dose, single-fraction image-guided intensitymodulated radiotherapy for metastatic spinal lesions // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2008. – Vol.71. – P.484-490.
56. Yamada Y., Lovelock D.M., Yenice K.M. et al. Multifractionated image-guided and stereotactic intensity-modulated radiotherapy of paraspinal tumors: a preliminary report // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol.62. – P.53-61.