

ФГУ ФНКЦ ДГОИ,
Москва

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

Н.В. Жуков

При метастазах в кости к противоопухолевой терапии должен быть добавлен целый спектр дополнительных специфичных именно для данной ситуации лечебных и диагностических мероприятий.

Кости скелета являются четвертой по частоте встречаемости областью метастазирования злокачественных опухолей, уступая лишь метастатическому поражению лимфатических узлов, легких и печени. Однако если при метастазах большинства других локализаций для достижения максимального лечебного эффекта (продление жизни и сохранения ее качества) требуется лишь проведение адекватной противоопухолевой терапии, то при метастазах в кости к ней должен быть добавлен целый спектр дополнительных специфичных именно для данной ситуации лечебных и диагностических мероприятий.

Проявления метастатического поражения костей

Проявлениями метастатического поражения костей могут быть боль, нарушение функции или деформация пораженной кости, развитие патологического перелома (с или без сдавления окружающих структур), гиперкальциемия. В зарубежной литературе проявления и осложнения метастатического поражения костей достаточно часто объединяют в группу, называемую skeletal-related events (SRE). Общепринятого эквивалента этого определения в русскоязычной литературе нет, поэтому в данной статье мы будем использовать название «осложнения со стороны костной системы» (ОКС). Однако необходимо помнить, что определение ОКС может варьировать от исследования к исследованию. Например, в большинстве исследований, посвященных бисфосфонатам, боль и гиперкальциемия не входили в определение ОКС, зато как ОКС расценивалась потребность в проведении лучевой терапии или хирургических вмешательств, обусловленная проявлениями поражения костей.

Наиболее частым симптомом метастазов в кости является **боль**. На ранних стадиях развития метастаза боль обусловлена раздражением внутрикостных и периастиальных нервных окончаний за счет выделения цитокинов и увеличения внутрикостного кальция. Подобная боль не связана с нагрузкой на кость и может даже усиливаться в состоянии покоя. Однако по мере нарастания деструкции появляется так называемая функциональная боль, обусловленная механическим ослаблением костных структур и их нестабильностью. Функциональная боль усиливается при нагрузке на пораженную кость (движение, поднятие тяжестей) и может свидетельствовать о риске развития патологического перелома.

Патологические переломы (т.е. переломы, происходящие по области метастаза, зачастую при усилиях значительно меньших, чем необходимы для того, чтобы сломать здоровую кость) являются достаточно частым проявлением метастазов в кости. Наиболее часто развитием патологических переломов осложняются литические метастазы. Так до начала широкого применения бисфосфонатов патологические переломы отмечались у 30-35% больных, у которых был отмечен именно такой вид метастазов. Однако даже при гормон-резистентном раке предстательной железы, для которого характерны остеобластические метастазы, частота развития переломов может составлять до 20%.

Гиперкальциемия еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих метаболических осложнений злокачественных опухолей. В 80-х – 90-х годах прошлого века до 10-20% больных метастатическим раком молочной железы проходили через этап гиперкальциемии, однако в настоящее время благодаря использованию бисфосфонатов с целью профилактики ОКС частота развития этого осложнения значительно снизилась [5].

В связи с потенциальной угрозой для жизни гиперкальциемия всегда должна присутствовать в дифференциально-диагностическом ряду при резком «немотивированном» ухудшении состояния (слабость, летаргия, тошнота и рвота, полиурия, полидипсия, дезориентация, дегидратация) больных с метастатическим поражением костей.

Диагностика

Обследование костной системы у больных с распространенным заболеванием, имеющих симптомы поражения костей, обычно проводится рутинно. Однако необходимо помнить, что подобный поиск оправдан у ряда асимптоматичных больных с распространенным заболеванием, а также у некоторых пациентов с ранними стадиями. При опухолях, часто метастазирующих в кости (рак молочной железы, рак предстательной железы), подобный поиск является частью рутинного предоперационного обследования пациентов с локализованным процессом. При ранних стадиях других опухолей подобное обследование проводится при наличии боли в костях или повышении уровня щелочной фосфатазы. Выявление метастазов в кости у больных с предположительно ранними стадиями заболевания (по данным других исследований) позволяет избежать бессмысленного в таких случаях локального лечения.

В случае если речь идет о диссеминированном заболевании, обследование костей скелета позволяет оценить распространенность болезни и выявить зоны поражения, угрожающие развитием осложнений. Сцинтиграфия является «скрининговым» методом обследования и позволяет выявить участки активной ремоделиции костной ткани. Однако накопление радиофармпрепарата может происходить и в очагах неопухолевой природы. Для документации метастатической природы очагов, а также раннего выявления очагов, угрожающих развитием осложнений, используется рентгенография. Рентгенографии должны подвергаться симптоматичные очаги (боль, деформация), а также выявленные по данным сцинтиграфии очаги в несущих костях скелета (позвонки, таз) и длинных трубчатых костях.

Компьютерная томография и магнитнорезонансная томография являются уточняющими методами диагностики при решении вопроса о необходимости дополнительных вмешательств (фиксирующие операции, вертебропластика, облучение).

Лечение

В лечении больных с метастазами в кости могут быть задействованы системная противоопухолевая терапия, лучевая терапия, хирургия и препараты, направленные на подавление костной резорбции. Их конкретная роль определяется распространенностью костных поражений, типом опухоли и предполагаемой продолжительностью жизни.

Системная противоопухолевая терапия

Системная противоопухолевая терапия при метастазах в кости основывается на тех же принципах, что и при других локализациях метастазов и зависит от гистологического типа опухоли. Выбор конкретного режима лечения зависит от состояния пациента и предполагаемых дополнительных методов лечения.

Бисфосфонаты

В течение последних лет бисфосфонаты стали общепринятым компонентом лечения больных с метастазами в кости.

Механизм действия бисфосфонатов основан на подавлении активности остеокластов, отвечающих за резорбцию костной ткани. Резорбция наблюдается не только в литических, но и в остеобластических очагах в связи с чем, бисфосфонаты могут с успехом использоваться при поражении костей вне зависимости от типа метастазов. Собственная токсичность бисфосфонатов невелика, серьезные осложнения, такие как остеонекроз челюсти или почечная недостаточность, встречаются редко. Это позволяет использовать бисфосфонаты одновременно с противоопухолевой терапией (нет потенциации токсичности) и в течение длительного времени.

Основной целью использования бисфосфонатов у больных с метастазами в кости является профилактика развития ОКС. Для применения с этой целью зарегистрированы следующие бисфосфонаты: клондронат и бондронат (для внутривенного введения и приема per os), памидронат и золедронат (только для внутривенного введения). Однако необходимо отметить, что в зарубежных странах типы опухолей, при которых могут применяться конкретные препараты, различны. Остается нерешенным и вопрос по поводу сравнительной эффективности препаратов из этой группы.

Так, согласно рекомендациям ASCO[9], при раке молочной железы памидронат и золедронат обладают сопоставимой эффективностью, однако ряд авторов указывают на результаты рандомизированного исследования, в котором было показано значимое преимущество золедроната над памидронатом, выразившееся в дополнительном 20% снижении частоты ОКС ($p=0,025$) [18]. Этот момент отражается и в рекомендациях NCCN, говорящих о возможном преимуществе золедроната над памидронатом при раке молочной железы в кости. Внутривенный бондронат зарегистрирован для лечения больных раком молочной железы в странах ЕС[2], но не в США.

До настоящего времени нет данных рандомизированных исследований, свидетельствующих об эффективности бисфосфонатов в первой линии лечения распространенного рака предстательной железы (одновременно с эндокринотерапией). Однако при гормон-рефрактерном заболевании золедронат показал способность снижать частоту развития ОКС на 36% и в настоящее время рекомендован для применения [20].

При других солидных опухолях (за исключением рака молочной и предстательной железы) формализованные исследования III фазы, показавшие снижение частоты ОКС (примерно на 30% ($p = 0,003$)), проведены только для золедроната [19].

При множественной миеломе доказательства эффективности существуют для золедроната [18] и памидроната [1], но не для бондроната.

Бисфосфонаты для приема per os также показали свою эффективность при ряде заболеваний (клодронат при раке молочной железы и множественной миеломе, бондронат при раке молочной железы) [3, 16].

Однако, несмотря на явную клиническую эффективность бисфосфонатов, очевидно, что только часть ОКС может быть предотвращена благодаря их использованию, и наоборот у ряда пациентов, не получавших бисфосфонаты, ОКС не развиваются никогда. В настоящее время нет факторов, способных предсказать выигрыш (или его отсутствие) от использования бисфосфонатов у конкретного пациента. Имеющиеся в настоящее время рекомендации предусматривают использование бисфосфонатов у всех больных множественной миеломой и у больных раком молочной железы с метастазами в кости, подтвержденными рентгенологически (назначение на основании только данных скинтиграфии не рекомендовано). Лечение должно начинаться с момента первичного выявления метастазов в кости и продолжаться непрерывно [9]. Развитие ОКС не является свидетельством развития резистентности к бисфосфонатам и поводом для прекращения лечения, т.к. в настоящее время есть доказательства эффективности бисфосфонатов не только в отношении предотвращения первого ОКС, но и второго и последующих. Назначение бисфосфонатов (золедроната) также является общепринятым методом лечения больных гормон-рефрактерным раком предстательной железы. Пациенты с симптоматическими метастазами в кости других солидных опухолей также должны рассматриваться как кандидаты для назначения бисфосфонатов, особенно если предполагаемая продолжительность жизни составляет более 6 месяцев.

Использование бисфосфонатов с другими целями – профилактика развития метастазов в кости, профилактика остеопороза на фоне противоопухолевого лечения и т.д. в настоящее время только исследуется и не рекомендована для рутинного применения.

В настоящее время проходят клинические испытания ряд препаратов, подавляющих остеолитическими путями, отличными от действия бисфосфонатов. Наиболее многообещающим из них является деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело к лиганду активирующего рецептора ядерного фактора κB (RANKL). В исследованиях II фазы деносумаб показал способность подавлять остеолитическую активность при множественной миеломе и раке молочной железы. Более того, согласно информации компании производителя, в настоящий момент получены промежуточные результаты рандомизированного иссле-

дования III фазы, свидетельствующие о преимуществе деносумаба над золедронатом.

Лучевая терапия

Для лечения опухолевого поражения костей могут быть использованы дистанционное облучение или внутривенное введение радиоактивных изотопов.

При дистанционной радиотерапии воздействие носит локальный характер и направлено на подавление «горячих зон» - областей, в которых прогрессирование опухоли может создать или уже создает значительные проблемы (угроза патологического перелома, интенсивная боль, компрессия соседних структур).

Радиоактивные изотопы, вводимые внутривенно, в большинстве случаев используют для купирования болевого синдрома, обусловленного множественными костными метастазами.

При назначении и выборе режима лучевой терапии нужно помнить, что основной целью ее проведения является обезболивание и профилактика осложнений костных метастазов, а не получение «объективного» (по данным обследований) эффекта в виде репарации костных очагов. В связи с этим объем и режим облучения должны быть разумно минимальными.

Дистанционная лучевая терапия

До настоящего времени облучение костных очагов поражения обуславливает большую часть нагрузки на оборудование и персонал отделений лучевой терапии. Распространенными режимами дистанционной лучевой терапии при метастатическом поражении костей является подведение 6-8 Гр однократно, 20-24 Гр в течение 5-6 дней (фракции по 4 Гр) или 30 Гр в течение 10 дней (фракция по 3 Гр).

В России наиболее часто используется продленная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 20-24 Гр. В то же время существует ряд исследований, свидетельствующих, что однократное облучение при неосложненных метастазах (без патологических переломов и компрессии спинного мозга) столь же эффективно во всяком случае в отношении контроля болевого синдрома. Именно обезболивающий эффект являлся основной целью большинства зарубежных исследований.

Так, в рандомизированном исследовании U.K. Bone Pain Trial Working Party [4] использование 8 Гр однократно или в мультифракционных режимах (20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций) приводило к одинаковому достижению обезболивающего эффекта и длительности его сохранения. Хотя потребность в повторном облучении была примерно в 2 раза выше в группе, получившей 8 Гр, частота осложнений, компрессии спинного мозга или патологических переломов была сопоставима в обеих группах. Аналогичные результаты были получены и в другом схожем исследовании, включившем более 1000 пациентов [21].

В исследовании RTOG [8] 898 больных раком молочной или предстательной железы с умеренным или выра-

женным болевым синдромом получали однократное облучение в дозе 8 Гр или 30 Гр за 10 фракций. Уменьшение болевого синдрома в обеих группах было отмечено в 66% случаев, не различалась и частота полного контроля боли (15% в группе однократного облучения, против 18% в группе продленного). Острая токсичность 2-4 степени значимо чаще наблюдалась в группе, получавшей продленный курс облучения. Второе исследование, ставившее перед собой аналогичные цели, [14] было закончено досрочно в связи с тем, что промежуточный анализ показал отсутствие различий между группами.

Подтвердил эти данные и метаанализ, включивший более 5000 пациентов: общая частота эффекта и частота полного контроля боли не различается между группами однофракционного и длительного облучения (58% против 59% и 23% против 24% соответственно) [6].

Таким образом, на настоящий момент можно считать, что эффективность и безопасность однократного облучения доказана. Однако необходимо помнить, что приведенные исследования включали больных с неосложненными метастазами, основной целью лучевой терапии, у которых являлся контроль болевого синдрома. Кроме того, в большинство исследований не включались пациенты с радиорезистентными опухолями (рак почки, меланома). В случае если речь идет о лечении больных с состоявшимися патологическими переломами или компрессией нервных структур (особенно за счет мягкотканого компонента), возможно, продленное облучение имеет преимущества.

Обсуждается и оптимальная доза однофракционного облучения. Рандомизированное исследование [10] показало, что суммарная частота достижения обезболивающего эффекта при использовании однократного облучения в дозе 4 Гр была статистически значимо ниже, чем при использовании дозы 8 Гр (69% против 44%, $p < 0,001$ соответственно). В другом рандомизированном исследовании [11] также было показано, что облучение в дозе 4 Гр менее эффективно, однако подведение 6 Гр по эффективности от 8 Гр не отличалось.

Повторное облучение

Потребность в повторном облучении может возникнуть при отсутствии эффекта (недостаточном эффекте) от первоначальной лучевой терапии или при рецидиве болевого синдрома после ранее достигнутого частичного/полного обезболивающего эффекта. В каждой из этих ситуаций ответ на повторное облучение может различаться.

По данным Mithal et al. [15] частота ответа на повторное облучение достаточно высока – 87%, при этом эффективность облучения с использованием одной фракции статистически значимо не отличается от эффективности многофракционных режимов (74 и 91% соответственно).

В исследовании Jeremic et al. [13] у пациентов с рецидивом болевого синдрома после ранее проведенного однофракционного облучения эффективность повтор-

ного облучения одной фракцией 4 Гр составила 74%. У больных, получавших повторное облучение в связи с неэффективностью или недостаточной эффективностью предшествующего облучения, обезболивания удавалось добиться в 46%. Однако токсичность лечения была крайне незначительной (не более 2 степени выраженности) в связи с чем проведение повторного облучения может рассматриваться как приемлемый метод лечения в обеих ситуациях. Лишь у 2% больных после повторного облучения развились патологические переломы. Этой же группой в последующем были доложены результаты третьего облучения тех же областей. Частота ответа составила 80%, токсичность не превышала 2 степени выраженности [12].

В другом исследовании [23] эффективность реоблучения после отсутствующего/недостаточного эффекта однофракционной лучевой терапии в дозе 8 Гр составила 66%, при исходной неудаче мультифракционного облучения – 33%. У больных, получавших повторное облучение в связи с рецидивом болевого синдрома, частота ответа составила 70% в группе, ранее получавшей однофракционное облучение, и 57% - продленное облучение.

Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют об эффективности и безопасности повторного облучения, однако оптимальная доза и режим повторного облучения требуют уточнения.

Системная радиотерапия

Системная радиотерапия может иметь некоторые потенциальные преимущества у пациентов с множественными симптоматическими метастазами в кости, т.к. путем однократной амбулаторной процедуры удастся воздействовать на все очаги.

В качестве изотопов для системного (внутривенного) введения чаще всего используют стронций-89 и самарий-153. Эти радионуклиды накапливаются преимущественно в областях ремоделиации костной ткани и испускают β -частицы со средней проникающей способностью от 0,2 до 3 мм, что обуславливает минимальное воздействие на окружающие ткани. Среднее время до развития обезболивающего эффекта составляет от 7 до 14 дней, а его средняя продолжительность – 18 недель.

Токсичность лечения в основном представлена обратимой миелосупрессией, особенно тромбоцитопенией. Наadir наблюдается на 4-6 неделе после введения, восстановление на 6-10 неделе, а выраженность миелосупрессии во многом зависит от объема поражения костей. Возможность миелосупрессии должна приниматься во внимание при необходимости (или возможной необходимости) одновременного проведения цитостатической терапии. У 10-20% больных непосредственно после инъекции может наблюдаться усиление болей. Противопоказаниями к использованию радионуклидов является плохое общее состояние, предполагаемая продолжительность жизни меньше 2 месяцев, массивные мягкотканые компоненты, число тромбоцитов менее 60×10^9 /л или

недавнее быстрое падение уровня тромбоцитов, уровень лейкоцитов менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$, проведение миелосупрессивной терапии в течение 1 месяца до введения радионуклидов. Угроза патологического перелома или компрессии спинного мозга также является противопоказанием для данного метода лечения.

Доказательства эффективности системной радиотерапии были получены в нескольких исследованиях II-III фазы. Общая частота уменьшения боли сопоставима между различными изотопами и аналогична таковой при проведении локальной радиотерапии. Интенсивность болевого синдрома снижается примерно у 80% больных, полного обезболивания удается добиться примерно у 20% [17].

Однако при выборе тактики лечения необходимо помнить, что задачей подобного лечения является контроль болевого синдрома, а не получение противоопухолевого эффекта в надежде на продление жизни (как от цитостатической терапии). В случае если применение радионуклидов может за счет перекрестной токсичности воспрепятствовать основному противоопухолевому лечению или локальной лучевой терапии на «горячие» очаги, то от него следует воздержаться.

Патологический перелом и угроза патологического перелома

Основным методом лечения состоявшихся патологических переломов является ортопедическая стабилизация поврежденной кости или протезирование. При угрозе патологического перелома в отечественной практике наиболее часто используется лучевая терапия, в то время как большинство зарубежных авторов в ряде случаев рекомендует применять профилактическую ортопедическую (хирургическую) фиксацию. Аргументом в пользу такого подхода является то, что облучение обеспечивает лишь уменьшение боли и контроль опухоли, но не влияет на стабильность кости. Профилактическая же фиксация может предотвратить развитие перелома, при этом подобное вмешательство будет иметь меньше побочных эффектов и лучший функциональный результат по сравнению с лечением уже состоявшегося перелома.

Так, по данным исследования Ward et al. [24], сравнявшего результаты лечения 97 больных с угрозой перелома и 85 больных с состоявшимся переломом, выявлены значительные преимущества профилактических операций (в отношении качества жизни, осложнений и восстановления функции конечности). Профилактические операции сопровождались меньшей кровопотерей (438 мл против 636 мл), больные имели более короткий срок госпитализации (7 против 11 дней), и больший шанс на сохранение амбулаторного статуса, не требующего посторонней помощи (35% против 12%).

К сожалению, до настоящего времени существует единых стандартов для определения риска развития патологических переломов, что не позволяет сравнивать данные различных исследований и принимать однозначное

решение о тактике лечения больных. Существующие рекомендации в большинстве своем разработаны для оценки риска перелома бедренной кости, что связано с большей тяжестью последствий, обусловленных этими переломами. Считается, что метастазы в бедренную кость могут лечиться без привлечения хирургов в случае, если их размер не превышает 2,5 см, разрушено менее 50% диаметра коркового вещества кости и метастазы расположены в областях низкого риска (т.е. вне подвертельной области, располагающейся от малого вертела до соединения проксимальной и средней трети диафиза) [7]. Для очагов в области диафиза бедренной кости и других костях скелета нагрузки значительно меньше и, соответственно, показания к проведению профилактических стабилизирующих вмешательств гораздо строже. При решении вопроса о методе лечения рекомендуется учитывать уровень функциональных нарушений, боли (особенно наличие функциональной боли, являющейся одним из признаков угрозы перелома), чувствительности опухоли к лучевой терапии и т.д.

В случае состоявшегося патологического перелома лучевая терапия достаточно часто используется после его хирургической фиксации с целью подавления дальнейшего роста опухоли. Кроме того, конструкции, проводимые через область метастаза, могут вызывать опухолевое обсеменение по ходу канала, в связи с чем поля облучения обычно захватывают и эти области. Townsend et al. [22] выявили, что нормальная функция конечности (с или без боли) восстановилась у 53% больных, получивших облучение после операции, против 11,5% больных, которым было проведено только хирургическое лечение. Также в группе, получившей только хирургическое лечение, чаще требовались повторные вмешательства на той же области. Однако данные этого исследования должны приниматься во внимание с большой осторожностью в силу его ретроспективного характера.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (в том числе и в нашей стране) стало все более активно использоваться у больных с опухолевым поражением костей. Во многом это обусловлено улучшением результатов противоопухолевой терапии и продлением предстоящей жизни больных, качество которой необходимо сохранить. В зависимости от локализации перелома (или угрожающего перелома), прогноза заболевания и состояния пациента может использоваться интрамедуллярная фиксация, протезирование суставов, экстремедуллярный остеосинтез. Все чаще стали использоваться миниинвазивные методики: вертебропластика и кифопластика. В задачи этой статьи не входило детальное описание хирургических методов лечения, однако их целесообразность не вызывает сомнений, т.к. нелеченный перелом в большинстве случаев сводит на нет все успехи, достигнутые от проведения противоопухолевой терапии, превращая пациента в глубокого инвалида на все время его предстоящей жизни.

Литература

1. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol.334. – P.488.
2. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. et al. MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol.14(9). – P.1399.
3. Body J.J., Diel I.J., Lichinitzer M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies // *Brit. J. Cancer.* – 2004. – Vol.90. – P.1133.
4. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with multi-fraction schedule over 12 months of patient follow-up // *Radiother. Oncol.* – 1999. – Vol.52. – P.111.
5. Brown J., Neville-Webbe H., Coleman R.E. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2004. – Vol.11. – P.207.
6. Chow E., Harris K., Fan G., Tsao M., Sze W.M. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systemic review // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25(11). – P.1423.
7. Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones // *Act. Othop. Scand.* – 1987. – Vol.52. – P.623.
8. Hartsell W.F., Scott C.B., Watkins Bruner D. et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2005. – Vol.97(11). – P.798.
9. Hillner B.E., Ingle J.N., Berenson J.R. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.21. – P.4042.
10. Hoskin P.J., Price P., Easton D. et al. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain // *Radiother. Oncol.* – 1992. – Vol.23(2). – P.74.
11. 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.41(1). – P.161.
12. Jeremic B., Shibamoto Y., Igrutinovic I. Second single 4 Gy reirradiation for painful bone metastasis // *J. Pain. Symptom Manage.* – 2002. – Vol.23. – P.26.
13. Jeremic B., Shibamoto Y., Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy // *Radiother Oncol.* – 1999. – Vol.52. – P.123.
14. Kaasa S., Brenne E., Lund J. et al. Prospective randomized multicentre trial on single fraction radiotherapy (8 Gy Ч 1) versus multiple fractions (3 Gy Ч 10) in the treatment of painful bone metastases: phase III randomized trial // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol.79(3). – P.278.
15. Mithal N., Needham P., Hoskin P. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol.29. – P.1011.
16. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A. et al. Double blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol.11. – P.59.
17. Porter A.T., McEwan A.J.B., Powe J.E. et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol.25. – P.805.
18. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial // *Cancer.* – 2003. – Vol.98. – P.1735.
19. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.2613.
20. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with advanced prostate cancer and bone metastasis // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2004. – Vol.96. – P.879.
21. Steenland E., Leer J., van Houwelingen H. et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study // *Radiother. Oncol.* – 1999. – Vol.52. – P.101.
22. Townsend P.W., Smalley S.R., Cozad S.C., Rosenthal H.G., Hassanein R.E. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol.31(1). – P.43.
23. van der Linden Y.M., Lok J.J., Steenland E. et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Dutch Bone Metastases Study Group // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol.59. – P.528.
24. Ward W.G., Hosengedk S., Dorey F.J. et al. Metastatic disease of the femur: surgical treatment // *Clin. Orthop.* – 2003. – Vol.415(Suppl). – P.230.