

Медицинская академия
последипломного
образования,
Санкт-Петербург

МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение

Лечение больных РМЖ с костными метастазами представляет сложную задачу для онкологов в связи с разнообразием очень тягостных клинических проявлений заболевания.

В последние десятилетия наметились заметные улучшения результатов терапии данной категории больных за счет внедрения новых программ противоопухолевого цитостатического и эндокринного лечения, разработок методик лучевой терапии, усовершенствования ортопедических реконструктивных операций.

Канд. мед. наук доц. В. Б. Кондратьев,
д-р мед. наук проф. В. В. Мартынюк, канд. мед. наук доц. Л. А. Ли

Костная система наиболее часто поражается метастазами при опухолях различной локализации и, в частности, при раке молочной железы (РМЖ). По данным различных авторов, метастазы в кости при РМЖ проявляются у 70–80% больных с распространенными формами заболевания, при этом наиболее часто поражаются поясничные (59%) и грудные (57%) отделы позвоночника, кости таза (49%) и ребра (30%), т. е. в основном вовлекаются в процесс кости осевого скелета [4]. Не более чем у 20% больных костные метастазы являются единственным проявлением заболевания.

Механизмы, лежащие в основе поражения костной ткани клетками РМЖ, сложные и включают уникальные свойства как опухоли, так и костной системы. Предрасположенность некоторых опухолей (молочной и предстательной желез) метастазировать в кости осевого скелета объясняется наличием венозно-вертебрального сплетения, куда поступает кровь из молочной железы и полости таза. Это сплетение характеризуется отсутствием клапанов, базальных мембран в сосудах костного мозга, низким внутрисосудистым давлением, что создает благоприятные условия для экстравазации опухолевых клеток [4]. Однако одного попадания клеток РМЖ в костную систему недостаточно для формирования метастатического очага.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Костная ткань обладает уникальной способностью постоянно регенерировать под влиянием системных и локальных гормонов, факторов роста, цитокинов. Скелет человека находится в динамическом состоянии, так как координирующее действие остеокластов и остеобластов на трабекулярной поверхности приводит к постоянному чередованию процессов резорбции и костеобразования. При нормальных процессах перестройки костной ткани в результате действия остеокластов на гидроксиапатит костного матрикса, а также за счет продукции протеолитических ферментов и ионов водорода происходит резорбция кости, образование лакун в местах действия этих клеток. Последующее костеобразование происходит под влиянием остеобластов, которые синтезируют белки костного матрикса (коллаген I типа, остеокальцин, остеоонектин) и которые ответственны за секрецию факторов роста и минерализацию формирующейся костной ткани.

Метастазирование опухолевой клетки в кости приводит к активному образованию местных паракринных факторов, стимулирующих активность остеокластов: простагландина E, ряда цитокинов, таких как TGF- α , β , эпидермальный фактор роста (EGF), фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкинов (IL-1, IL-6), прокатепсина D и др. Клетки иммунной системы могут также синтезировать факторы активизирующие остеокласты: лимфотоксин, IL-1, IL-6, интерферон-гамма (IFN-g), колониестимулирующие факторы, в частности GM-CSF.

Помимо местных факторов, активность остеокластов может стимулироваться системными воздействиями, а именно, паратгормонподобным белком (PTHrP). При исследованиях в эксперименте установлено, что опухолевые клетки, экспрессирующие PTHrP, отличаются как высокой частотой метастазирования в кости, так и предрасполагают к возникновению гиперкальциемии.

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что клетки РМЖ продуцируют факторы, активизирующие остеокласты, которые вызывают резорбцию костной ткани; при этом выделяются цитокины и факторы роста, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию опухолевых клеток. При этом образуется «порочный круг».

КЛИНИКА КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Костные метастазы – наиболее частая причина *болевого синдрома* у больных РМЖ. Механизмы возникновения болей разнообразны, и последние могут быть результатом либо механической, либо химической (в первую очередь за счет простагланди-

нов PGE 1 и PGE 2) стимуляции болевых рецепторов в надкостнице. Кроме того, распространение опухолевого процесса с очага поражения кости на окружающие нервные структуры является важной причиной болевого синдрома и неврологических нарушений

Патологические переломы являются серьезным осложнением при РМЖ (у 15–25% больных имеют место переломы длинных трубчатых костей, у 46% – компрессионные переломы позвонков), вызывая интенсивные боли и инвалидизацию пациентов.

К тяжелым осложнениям течения костных метастазов РМЖ относятся *синдром компрессии спинного мозга и гиперкальциемия*. Очевидно, что перечисленные симптомы и осложнения костных метастазов РМЖ существенно снижают качество жизни больных.

ЛЕЧЕНИЕ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение больных РМЖ с костными метастазами представляет сложную задачу для онкологов в связи с разнообразием очень тягостных клинических проявлений заболевания. В последние десятилетия наметились заметные улучшения результатов терапии данной категории больных за счет внедрения новых программ противоопухолевого цитостатического и эндокринного лечения, разработок методик лучевой терапии, усовершенствования ортопедических реконструктивных операций.

При костных метастазах одной из задач медикаментозной терапии является блокирование остеолиза, вызываемого остеокластами, с попытками восстановления или стабилизации разрушенной костной структуры. К группам препаратов, позволяющих решать подобные задачи, относятся бисфосфонаты и кальцитонин.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата, в котором кислород основной цепи молекулы (P–O–P) замещен на атом углерода (P–C–P). В то время как пирофосфат подвергается гидролизу фосфатазами, бисфосфонаты являются энзиморезистентными. Подобно пирофосфату бисфосфонаты адсорбируются на поверхности костного матрикса. Лечебный эффект препаратов этой группы заключается в ингибировании остеокластов и подавлении резорбции костной ткани, иначе их можно характеризовать как антиостеолитические препараты. *Клиническая эффективность*. В настоящее время известен ряд препаратов данной группы с различной активностью, установленной на тестовых системах *in vitro* и *in vivo*:

Препараты	Активность
Этидронат (Pleostat)	1
Клодронат (Bonfex)	10
Тилудронат	10
Памидронат (Aredia)	100
Алендронат	1 000
Ризедронат	5 000
Ибандронат (Bondranat)	10 000
Золедронат (Zometa)	~20 000

При лечении больных с костными метастазами оценка эффективности осуществляется по многим специфическим параметрам. Учитывается частота осложнений со стороны скелета в виде патологических переломов, в том числе отдельно компрессий позвонков, деформаций позвоночника, переломов длинных трубчатых костей; частота необходимости в связи с осложненным течением метастатического процесса привлечь хирургический (ортопедический) и лучевой методы лечения; частота гиперкальциемии. Эпизоды осложнений со стороны скелета выражаются по группам больных в абсолютных показателях и относительных – частота эпизодов на 100 больных в течение 1 года. Степень купирования болевого синдрома характеризуется по снижению потребности в наркотиках и по шкале интенсивности болей в баллах. Обширный литературный материал в достаточной степени позволяет аргументировать необходимость назначения бисфосфонатов больным РМЖ с костными метастазами.

С целью прогнозирования эффективности бисфосфонатов делаются попытки использования различных биохимических маркеров и метаболитов. Например, определяют скорость костного метаболизма по соотношениям кальций/креатинин и гидроксипролин/креатинин в моче. Однако оба показателя могут существенно меняться в зависимости от характера питания и других факторов, которые не связаны с разрушением костной ткани.

В последнее время с этой целью определяются молекулы-маркеры костной резорбции, которые перекрестно связаны с коллагеном – пиридинолин и дезоксипиридинолин; их уровень повышен у 60–80 и 58–88% больных с костными метастазами. На фоне лечения бисфосфонатами наблюдается снижение в моче уровня этих соединений (более чем на 50% от исходного уровня) [2]. Ещё более перспективным считается определение C-концевого и N-концевого телопептидов коллагена типа I и костного сиалопротеина. Показано, что эффективность бисфосфонатов ниже у тех больных, которые имели повышение исходного уровня Ntx более чем в 2 раза [26]. В целом же пока эти сведения имеют больше теоретическое значение и далеки от практического использования.

В настоящее время существует обоснованная точка зрения, что бисфосфонаты следует относить к противоопухолевым препаратам, так как они обладают такой способностью. Влияние на течение онкологического заболевания может быть проиллюстрировано исследованиями их применения для *профилактики костных метастазов* при РМЖ. В исследовании J.A. Kanis и соавт. [17] клодронат (1600 мг/сут per os) назначался больным РМЖ с неместными поражениями при первично-распространенных и метастатических формах заболевания в течение 3 лет. Отмечено снижение на 47% числа появившихся позже костных метастазов, частоты осложненных форм без влияния на показатели общей выживаемости.

Имеются сообщения, что при использовании монотерапии памидронатом у 17–25% больных РМЖ с костными метастазами рентгенологически регистрируется *формирование остеосклероза* в зоне опухолевой деструкции [25]. При сочетании памидроната с химиотера-

пией в этом аспекте отмечена аналогичная закономерность: при применении бисфосфонатов в 52% случаев зарегистрированы склеротические изменения в костях, по сравнению с 44% – в группе больных, подвергавшихся химиотерапии в сочетании с плацебо [9].

Контролируемые исследования памидроната на фоне химиотерапии и гормонотерапии по сравнению с сопоставимой группой больных, получавших плацебо, выявили *увеличение медианы выживаемости* на 60% у больных моложе 50 лет – соответственно 24,6 и 15,7 мес [6]. Подтверждена возможность увеличения медианы выживаемости за счет бисфосфонатов ($p < 0,01$) и в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании при использовании ибандроната [11].

В связи с этим начаты проспективные исследования *адьювантного применения бисфосфонатов после мастэктомии*, в частности, золедроната – у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (с поражением регионарных лимфатических узлов, с повышенной концентрацией в сыворотке крови костного сиалопротеина). В одном из завершённых рандомизированных исследований показано, что при адьювантном применении БФ после мастэктомии совместно с антиэстрогенами отмечается достоверное *повышение минеральной плотности костей*, пока без указаний на улучшение показателей выживаемости [23].

В настоящее время убедительных данных, свидетельствующих о преимуществах одного препарата из этой группы перед другими, нет. Хотя отдельные немногочисленные попытки сравнения препаратов проводились. Так, немецкие исследователи I. J. Diehl и соавт. [11] в рандомизированном исследовании (клодронат per os и внутривенно, памидронат внутривенно) продемонстрировали, что болевой синдром в большей степени купируется памидронатом: соответственно по ветвям рандомизации у 15, 25 и 30% больных. Однако при последующем динамическом наблюдении патологические переломы возникали реже на фоне постоянного приема внутрь клодроната: в 10, 18,4 и 15,6% случаев; особенно были выражены различия по числу патологических переломов: в 11,6, 24,3 и 25,3% случаев.

Кальцитонин

Кальцитонин – это пептидный гормон, секретируемый преимущественно С-клетками щитовидной железы, физиологическая функция которого состоит в регуляции обмена Са и фосфора. Механизм действия кальцитонина заключается в ингибировании резорбтивных процессов в костной ткани путем взаимодействия со специфическими рецепторами остеокластов, угнетением их пролиферации и функциональной активности. Рассматриваются его влияния и на остеобласты, и на остециты, в которых за счет кальцитонина происходит переход кальция из цитозоля в митохондрии и, как следствие, дополнительное торможение резорбции костей. Кальцитонин ингибирует также остеолит, который может регулироваться паратгормоном, витамином D и другими факторами. Считается, что кальцитонин может влиять на органические составные костного матрикса: угнетать распад коллагена, что проявляется снижением мочевой экскреции оксипролина. Обезболивающие эффекты кальцитонина объясняются угнетением синтеза

простагландинов, тромбосана, а также еще недостаточно изученным центральным механизмом – высвобождением под его влиянием эндогенного агониста опиоидных рецепторов, b-эндорфина [5].

В клинической практике используются следующие препараты кальцитонина: лососа, угря, свиньи и человеческий. Наиболее активным является лососевый кальцитонин (миакальцик); его биодоступность при внутривенном и подкожном введениях составляет 70%, при интраназальном – 40%. Установлено, что по эффективности миакальцик в 30–40 раз превосходит человеческий кальцитонин, с более продолжительным действием.

До 90% выпускаемых препаратов кальцитонина используется для лечения остеопороза, но, исходя из механизмов его действия и клинических наблюдений, можно заключить, что он может быть полезен для лечения больных с костными метастазами.

Исследований по применению кальцитонина в качестве антирезорбтивного средства при метастазах в кости РМЖ мало. С. Gennari и соавт. [14] указали на удлинение периода до прогрессирования костных метастазов у больных РМЖ: через 6 мес лечения этим препаратом прогрессирование наблюдалось в 5 из 15 случаев, в контрольной группе – в 14 из 16. Во многих плацебо-контролируемых исследованиях при остеолитических метастазах злокачественных опухолей, в том числе РМЖ, зарегистрирован четкий противоболевой эффект кальцитонина как после однократного введения, так и в процессе курсовой терапии. В то же время большинство авторов обращает внимание на его непродолжительность – в пределах 1 мес [7, 14, 22].

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемия, индуцированная опухолью, – наиболее частое угрожающее жизни больного нарушение метаболизма, возникающее при распространенных формах злокачественных новообразований. Частота возникновения гиперкальциемии, по данным различных авторов, наблюдается у 30–40% больных РМЖ при наличии метастатических форм.

Механизм. Известны два механизма развития этого состояния [1]:

а) локальное остеолитическое действие костных метастазов.

Непосредственная локальная инвазия костей опухолевыми клетками активирует остеокласты и стимулирует высвобождение Ca^{++} в кровь до уровня, который превышает экскреторные возможности почек. Костная резорбция усугубляется цитокинами и другими факторами, которые продуцируются инвазивными опухолевыми клетками. Наиболее часто этот тип гиперкальциемии наблюдается при миеломной болезни и РМЖ;

б) за счет гуморальных факторов.

Гиперкальциемия может наблюдаться также у больных, которые не имеют метастатических поражений костей. В этих случаях паратгормонподобный белок, экспрессируемый внеклеточными опухолевыми поражениями, повышает обусловленную остеокластами костную резорбцию, а также увеличивает в значительной степени реабсорбцию Ca^{++} в дистальных канальцах почек, понижая реабсорбцию фосфатов.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия приводят к на-

рушению реабсорбции натрия и воды, вызывая полиурию («кальциевый диурез»), соответственно снижается объем циркулирующей и межтканевой жидкости. Возникает замкнутый круг: гиповолемия приводит к снижению почечного кровотока, что, в свою очередь, уменьшает степень клубочковой фильтрации, а это нарушение вызывает повышение реабсорбции кальция в проксимальных отделах почечных канальцев. Усугубляя обезвоживание и частые рвоты.

Клиническая картина. Симптомы гиперкальциемии могут проявляться со стороны различных органов и систем:

- центральная нервная система – заторможенность, депрессия, проксимальная миопатия, психические нарушения, спутанность и потеря сознания;
- сердечно-сосудистая система – гипотония, брадикардия, укорочение интервала QT, удлинение интервала PQ, расширение волн T, предсердная и желудочковая аритмия, асистолия;
- пищеварительная система – анорексия, тошнота, рвоты, запоры, кишечная непроходимость, панкреатит;
- мочевыделительная система – полиурия, нефрокальциноз;
- общие симптомы – чувство усталости, слабость, обезвоживание, кожный зуд, снижение массы тела.

Возможны случаи бессимптомного течения гиперкальциемии, но при умеренно выраженной или тяжелой (кальция более 3,0 ммоль/л) – наблюдаются различные сочетания перечисленных выше признаков, с нарастанием симптоматики по мере увеличения уровня кальция в крови. При этом следует отметить, что гиперкальциемия часто диагностируется несвоевременно, поскольку клиницисты склонны трактовать многие симптомы (например, слабость, заторможенность, диспептические и другие явления) как следствие прогрессирования онкологического заболевания или осложнений лечения.

Лечение. Гиперкальциемия является urgentным клиническим состоянием, которое требует принятия немедленных решений. При этом основными целями являются восстановление объема циркулирующей крови, повышение экскреции кальция и блокирование опухоль-индуцируемой костной резорбции. Алгоритм неотложной терапии гиперкальциемии в настоящее время многими авторами формулируется следующим образом:

1) **регидратация** – введение солевых растворов (0,9% натрия хлорида), 250–500 мл/ч – для больных с выраженной гиповолемией, компенсированной сердечной деятельностью и удовлетворительными функциями почек, либо в варианте 3000 мл/24 ч. Желательно поддержание центрального венозного давления на уровне 10 см;

2) **мочегонные** – исключаются тиазидные диуретики, которые могут приводить к повышению уровня Ca^{++} в крови. Предпочтение отдается «петлевым диуретикам» – фуросемид 20–40 мг внутривенно каждые 2–4 ч, на фоне осуществляемой активно регидратации (!), при удовлетворительных гемодинамических показателях, с поддержанием уровня диуреза 150–200 мл/ч;

3) **кортикостероиды** – преднизолон 40–100 мг (или эквивалентные дозы гидрокортизона, дексаметазона) внутривенно каждые 8 ч, с последующим поддерживающим применением препарата внутрь 10–30 мг/сут;

4) **бисфосфонаты** – внутривенно капельно после

первых этапов регидратации. Продолжительность инфузий от 2 ч для ибандроната и до 4–6 ч для клодроната и памидроната. Клодронат назначается либо в виде 5-дневного режима по 300 мг/сут (суммарная доза 1500 мг), либо однократно в дозе 1500 мг; возможное последующее применение клодроната внутрь 1600–2400 мг/сут в капсулах. Доза памидроната для купирования гиперкальциемии определена в 60 мг однократно (при Ca^{++} в крови < 3,5 ммоль/л), при тяжелых формах целесообразно использование 90 мг. Аналогичным образом в зависимости от уровня Ca^{++} в сыворотке уточнены дозы и для ибондроната: 2 мг и 4 мг однократно. Преимущества того или иного бисфосфоната при лечении гиперкальциемии уточняются. По-видимому, использование конкретного препарата из этой группы решается индивидуально клиницистами в зависимости от имеющегося опыта. Эффективность лечения синдрома гиперкальциемии с помощью бисфосфонатов составляет 85–95%. Однако, как правило, уровень Ca^{++} вновь повышается через 4–5 нед, что требует повторного введения препарата. Установлены определенные закономерности терапии бисфосфонатами больных с гиперкальциемией:

- а) зависимость эффекта от дозы препарата;
- б) зависимость эффекта при фиксированной дозе БФ от уровня кальция в крови;
- в) более высокая эффективность терапии при остеолитической гиперкальциемии, чем при гуморальных ее формах. Мониторинг Ca^{++} в крови позволяет уточнять сроки повторных введений бисфосфонатов, но возможен вариант фиксированного введения препаратов каждые 3–4 нед.

5) либо *митрамицин*, либо *галлия нитрат*, либо *кальцитонин*. Первые два препарата не получили распространения и в настоящее время имеют только историческое значение. Применение кальцитонина весьма перспективно в связи с возможностью быстрого достижения лечебного эффекта. В этом случае уровень Ca^{++} может нормализоваться в течение нескольких часов, хотя и на непродолжительный период времени. Рекомендуемые дозы и режимы введения кальцитонина (миокальцика): 4–8 МЕ/кг внутримышечно или подкожно каждые 6–12 ч в течение 2 дней.

СИНДРОМ КОМПРЕССИИ СПИННОГО МОЗГА

Синдром компрессии спинного мозга развивается у 1–5% больных с метастатическими формами РМЖ [12]. Это состояние относится к категории неотложных, так как промедление в лечении может повлечь за собой необратимые параличи и нарушения функции тазовых органов.

Синдром сдавления спинного мозга возникает в основном вследствие экстрадуральных метастазов (95%) и обычно за счет поражения позвонков: грудных (70%), пояснично-крестцовых (20%) и шейных (10%). *К ранним* (в том числе предшествующим – за несколько недель и месяцев) *симптомам* относится болевой синдром, который наблюдается более чем у 90% больных. Последующие симптомы выражаются в мышечной слабости, которая может сопровождаться также нарушениями чувствительности. *Поздние проявления* заключаются в автономной дисфункции, задержке мочи, запорах, парезах и параличах. При отсутствии соответствующих неотложных медицинских мероприятий буквально в

течение нескольких часов-дней могут возникнуть необратимые параличи.

При неврологическом обследовании у таких больных определяется соответствующий спектр нарушений и симптомов.

Инструментальная диагностика синдрома сдавления спинного мозга, как правило, не представляет сложностей с помощью таких методов, как рентгенография, МРТ (в том числе с контрастным усилением), компьютерная томография и/или миелография.

При своевременном адекватном лечении (ЛТ или ламинэктомия) у многих больных можно рассчитывать на купирование симптомов заболевания. У больных с параличами только в 10% случаев наблю-

дается желаемое восстановление двигательных функций (возможность передвигаться). Цели терапии этого синдрома включают в себя восстановление и поддержание в нормальном состоянии нарушенных двигательных и других функций, локальный контроль опухоли, фиксацию позвоночника и купирование болей.

К неотложным лечебным мероприятиям относится назначение:

- высоких доз дексаметазона 100 мг внутривенно, с переходом на режим 4 мг каждые 6 ч,
- сосудистых препаратов (кавинтон),
- препаратов, улучшающих метаболизм нервной ткани (ноотропил).

ЛИТЕРАТУРА

1. Возный Э. К. Применение бисфосфонатов в клинической практике. – В кн.: Вторая ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 1998. – С.12–15.
2. Колеман Р.Е. Бифосфонаты при лечении больных ранним и диссеминированным раком молочной железы. Настоящее и будущее. – В кн.: Третья ежегодная Российская онкологическая конференция. – СПб., 1999. – С.47–49.
3. Маличенко С.Б. Применение фторида натрия для лечения остеопороза (информационное письмо № 9). – М. 1999. – 12 с.
4. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клодроната (Бонефос) в клинической онкологии (обзор литературы). – СПб., 1995. – 47 с.
5. Поворозник В.В., Евтушенко О.А. Миакальцик в профилактике и лечении метаболических заболеваний скелета// Проблемы остеологии. – 1999. – Т.2, № 3. – С.21–28.
6. Aredia. Product monograph –Novartis Pharma AG, Basel, 1999 – 44p.
7. Blomqvist C. et al. Evaluation of salmon calcitonin treatment in bone metastases from breast cancer. A controlled trial. *Bone* 1989; 9: 45–51.
8. Body J.J. Clinical research update: Zoledronate. *Cancer* 1997; 80 (Suppl 8): 1699–1701.
9. Conte P.F. et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. *J.Clin.Oncol.* 1996; 14: 2552–2559.
10. Diel I.J. et al. Continual oral versus intravenous interval therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases. *Proc.ASCO* 1999; 18: 128a (abstr.488).
11. Diel I.J. et al. Improvement of bone pain, quality of life and survival time of breast cancer patients with metastatic bone disease treated with intravenous ibandronate. *Eur.J.Cancer* 1999; 35 (Suppl 4): S83 (abstr.269).
12. Escalante C.P., Bonin S.R. Oncologic emergencies. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*/Ed By R.Pazdur, L.R.Coia, W.J.Hoskins, L.D.Wagman. PRR Huntington, NY, 1996/1997, p.701–718.
13. Fleisch H. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drug* 1991; 42: 919–944.
14. Gennari C. et al. Salmon calcitonin treatment in bone metastasis. *Curr.Ther.Res.* 1989; 45: 804–812.
15. Hortobagyi G.N. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16: 2038–2044.
16. Kalston S.N. et al. Dose response study of ibandronate in treatment of cancer associated hypercalcaemia. *Breast Cancer* 1997; 75: 295–300.
17. Kanis J.A. et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996; 19: 663–667.
18. Ljungball S. Use of clodronate and calcitonin in hypercalcaemia due to malignancy. *Rec.Results in Cancer Res.* 1989; 116: 40–45.
19. Pecherstorfer M. et al. Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate Ibandronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy. *J.Clin.Oncol.* 1996; 14: 268–276.
20. Peterson A.H.G. et al. Double-blind, controlled trial of orale clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 1993; 11: 59–65.
21. Purohit O.P. et al. A randomized double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in hypercalcaemia of malignancy. *Brit.J.Cancer* 1995; 72: 1289–1293.
22. Roth A., Kolaric K. Analgesic activity of calcitonin in patients with painful osteolytic metastases of breast cancer. Results of controlled randomized study. *Oncology* 1986; 43: 283–287.
23. Saarto T. et al. Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients, treated with adjuvant antioestrogens. *Brit.J.Cancer* 1997; 75: 602–605.
24. Theriault R.L. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17: 1–9.
25. Thurlimann et al. Pamidronate for pain control in patients with malignant osteolytic bone disease: a prospective dose-effect study. *Support Care Cancer* 1994; 2: 61–65.
26. Woitge H.W. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J.Bone a Miner.Rec.* 1999; 14: 792–801.