

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова
Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метаста- тическим поражением костей

Д-р мед. наук В.М.Моисеенко

Костная ткань является объектом метастазирования, как и все другие ткани. Наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной и молочной желез, легкого, щитовидной железы, почки.

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей и нарушениями минерального обмена (в том числе кальциевого гомеостаза), болями, патологическими переломами и гиперкальциемией. Эти клинические симптомы преимущественно наблюдаются при наличии остеолитических метастазов, но могут быть также при генерализованном остеолитическом поражении вследствие эктопической продукции гормонов.

Независимо от того, имеет ли место местный или генерализованный остеолитический патогенез усиленной костной резорбции обусловлен нарушениями нормального механизма костеобразования. В основе его лежит активизация резорбтивных процессов в костной ткани вследствие влияния метастатических клеток.

МЕХАНИЗМЫ КОСТЕОБРАЗОВАНИЯ

Костная ткань не является «мертвой», как это было принято считать раньше, и характеризуется динамичностью, постоянной перестройкой и имеет высокую васкуляризацию (до 10% сердечного выброса проходит через неё).

Структура кости представлена органическим матриксом (35%), минеральной частью (65%) и клетками (< 1%). Органический матрикс на 90–95% состоит из коллагена типа I, на 5–10% – из протеинов сыворотки (альбумины и др.) и ряда других белков (остеокальцин, остеоонектин и др.). Минеральная часть матрикса содержит гидроксипатит $[Ca_{10}(OH)_2(PO_4)_6]$ с высоким содержанием кальция и фосфора [16].

Кость формируется клетками мезенхимального происхождения – *остеобластами*, синтезирующими и секретирующими органический матрикс [11]. Минерализация матрикса, особенно в остеонах, начинается вскоре после его секреции и продолжается несколько недель. Так как остеобласты продуцируют матрикс, который затем минерализуется, клетки остаются окруженными вновь созданным матриксом и становятся *остеоцитами*, сохраняя связь с кровоснабжением посредством канальцев.

Резорбция кости осуществляется *остеокластами*, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематопоэтических стволовых клеток [11]. Этот процесс происходит в «гребешковых» пространствах, где остеокласты прикрепляются к костному матриксу и формируют специальную фестончатую линию. Минеральные составляющие и органический матрикс элиминируются именно в этом месте. В области фестончатой линии обнаружены протеины, ответственные за создание особой кислой среды в прилежащем экстрацеллюлярном пространстве, которая обеспечивает растворение минеральной части костной ткани [18].

Органическая часть костного матрикса резорбируется также в кислой среде, прилежащей к фестончатой линии, с помощью кислых гидролаз вслед за растворением минеральной части.

На дифференцировку остеобластов и остеокластов из клеток предшественников, а также активность уже дифференцированных клеток оказывает влияние ряд факторов [16], в том числе на *остеобласты* – трансформирующие факторы роста- β I и II, фибробластный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста; на *остеокласты* – интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (TGF- α), интерферон- γ колониестимулирующие факторы. Регулирующие влияния этих факторов на остеокласты опосредуются остеобластами или прилежащими стромальными фибробластами костного мозга [18]. Например, предполагается, что паратгормон увеличивает резорбцию кости, обусловленную остеокластами, первоначально воздействуя на остеобласты, содержащие рецепторы к этому гормону, которых не выявлено у остеокластов. Эффект некоторых цитокинов (ИЛ-1, TGF- α) может быть также опосредован локальным выделением простагландинов.

Перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим в тысячах мест скелета, и в

среднем полное обновление его у человека отмечается каждые 10 лет [18]. У взрослых в связи с прекращением роста костей в длину около 95% костного обмена связано именно с перестройкой этого органа, которой в любое время подвергается приблизительно 10–15% всей костной поверхности.

Процесс перестройки предполагает определенную последовательность циклических событий, при которых фаза костной резорбции обязательно предшествует фазе костеобразования [16].

Эта последовательность наблюдается на поверхности как кортикальной (компактной), так и трабекулярной кости. Фаза активизации остеокластов с последующей резорбцией кости завершается образованием эрозивной полости. Появление в ней моноклеарных клеток означает переход к следующей фазе цикла перестройки. Эти клетки обладают способностью перемещаться из эрозивной полости и, вероятно, передавать сигнал, который привлекает остеобласты в зону резорбции [3]. Остеобласты направляются к этой области и начинают синтезировать остеонидный матрикс, который затем минерализуется [18].

У здорового взрослого человека скорость резорбции кости примерно соответствует скорости образования нового матрикса и его минерализации. Около 500 мг кальция резорбируется из кости ежедневно, что соответствует количеству, участвующему в процессе минерализации. Поэтому суммарные потери кальция в экстрацеллюлярную жидкость приближаются к нулю.

Процесс перестройки происходит на всей костной поверхности, причем значительно активнее в трабекулярных тканях, чем в кортикальных. Последнее связано со значительно большей их суммарной поверхностью.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

Костная ткань является объектом метастазирования, как и все другие ткани. Наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной и молочной желез, легкого, щитовидной железы, почки.

Частота метастатического поражения костей, по данным аутопсий при опухолях различных локализаций [13].

Локализация опухоли	Частота метастазов в кости (в %)
Молочная железа	47–85
Предстательная железа	54–85
Легкие	32–64
Щитовидная железа	28–60
Почка	33–60
Шейка матки	50
Мочевой пузырь	42
Печень	16
Яичники	9
Пищевод	5–7
Прямая кишка	8–13

Почему при одних опухолях наблюдается метастатическое поражение костей, а при других нет? Почему у одних больных имеются метастазы в костях, а у других нет? До последнего времени однозначного ответа на эти вопросы не было.

Исторически этот вопрос волновал врачей и исследователей давно. В 1889 г. Paget предположил, что рост ме-

тастазов является, по существу, подобным росту «зерна» в определенной микросреде («почве») и клинически определяемый метастаз развивается только в том случае, если зерно и почва совместимы. Сорока годами позже Ewing (1928) опроверг гипотезу Paget, высказав предположение, что образование метастазов контролируется чисто механическими факторами (анатомические структуры сосудистой системы). Позже было высказано предположение, что регионарное метастатическое поражение связано с анатомическими и механическими условиями, такими как эфферентная венозная циркуляция или лимфатический дренаж в регионарные лимфатические узлы, но отдаленное метастазирование является продуктом взаимодействия опухоли и организма. В настоящее время очевидно, что *микросреда в отдельном органе оказывает влияние (позитивное или негативное) на биологическое «поведение» метастатических опухолевых клеток, включая ангиогенез, и клеточную пролиферацию*. Таким образом, подтверждается гениальное предположение, сделанное Paget ещё в XIX веке.

Метастазами преимущественно поражаются позвоночник, проксимальная часть бедренной и плечевой костей, кости таза, ребра, грудина.

Особенности метастатического поражения скелета при раке молочной железы [26]

Локализация метастазов	Частота поражения (в %)
Поясничный отдел позвоночника	59
Грудной отдел позвоночника	57
Кости таза	49
Ребра	30
Бедренная кость	24
Череп	20
Шейный отдел позвоночника	17
Плечевая кость	13
Другие отделы скелета	3

Таким образом, метастазы распространяются преимущественно по оси скелета, что в основном отражает особенности распределения красного костного мозга. Это распределение, по мнению R.E.Coleman и соавт. [8], отчасти может быть объяснено анатомически. Раковые клетки шунтируют малый круг кровообращения через венозно-вертебральные сплетения Watson. Эти сплетения характеризуются низким давлением, отсутствием клапанов и расположены в позвоночнике, черепе, плечевом и тазовом поясах. Клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в кость в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах. Однако только присутствия опухолевой клетки в сосудах костного мозга недостаточно для развития собственно метастатического очага, необходимы еще определенные биологические условия. Одним из важнейших таких условий, известных в настоящее время, является повышенная экспрессия паратгормонподобного белка (PTHrP), который как паратгормон способен активизировать костный обмен [8, 23]. О важной роли в метастатическом процессе этого белка свидетельствуют экспериментальные данные с использованием нейтрализующих его антител. Их введение позволило значительно снизить частоту появления остеолитических костных метастазов у экспериментальных животных.

Костные метастазы могут быть остеолитическими, остеобластическими и смешанными.

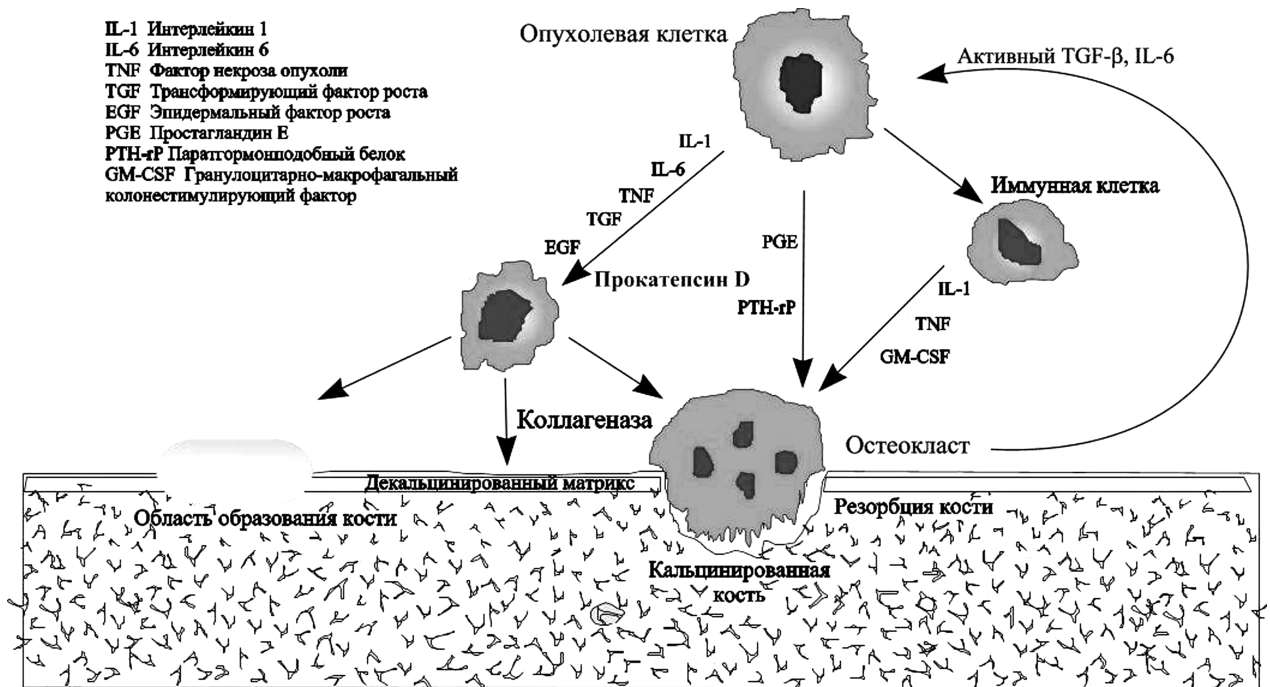


Рис. Паллиативное лечение больных солидными опухолями

При наличии *остеолитических поражений* разрушение кости (остеолиз) происходит (рисунок):

- вследствие повышенной активности остеокластов.

При этом наблюдается повышенная продукция PTHrP, в первую очередь в костной микросреде. Это является следствием выделения TGF-β, который в активной форме выделяется при костной резорбции. Таким образом, образуется порочный круг, когда деструкция кости, вызванная наличием опухоли, приводит к продукции активной формы TGF-β, который, в свою очередь, взаимодействуя с опухолевыми клетками, усиливает продукцию PTHrP [5];

- путем прямого разрушения костной ткани опухолью с помощью секреции коллагеназы и других ферментов [9].

Результаты гистологических исследований [25] свидетельствуют, что, например, при раке молочной железы костная резорбция, в основном, обусловлена первым механизмом и сопровождается увеличением числа остеокластов и повышением их активности, т. е. практически кость разрушается собственными нормальными клетками больного. Прямой остеолиз опухолевыми клетками имеет место редко, преимущественно на поздних стадиях [14].

Механизм развития *остеобластических метастазов* малоизучен. Тем не менее, известно, что при этом происходит образование новой костной ткани вокруг опухолевых клеток на поверхности трабекул. Однако сейчас уже очевидно, что происходит не только костеобразование, но имеет место и процесс остеолиза, так как уровень известных маркеров костной резорбции при этом всегда повышен. Из отдельных факторов, стимулирующих этот процесс, следует указать эндотелин-1, который является сильным митогенным фактором для остеобластов и продуцируется в больших количествах нормальным эпителием предстательной железы [5].

Костеобразование при остеобластических метастазах носит «ненормальный» характер, и плотность образующейся костной ткани может быть выше нормальной. Подобное увеличение плотности рентгенологически

может симулировать остеоэсклероз.

Особенности метастатического поражения костей при различных опухолях представлены в таблице.

Остеолитические метастазы с деструкцией костного матрикса могут сопровождаться гиперкальциемией, гиперкальциурией и увеличением экскреции гидроксипролин-содержащих пептидов [16]. При этом уровень в сыворотке щелочной фосфатазы бывает нормальным или слегка повышенным. Остеобластические метастазы вызывают выраженное повышение щелочной фосфатазы и могут сопровождаться гипокальциемией. Необходимо иметь в виду, что при некоторых костных метастазах (например, рака молочной железы) может быть фаза, при которой преобладает остеолиз (с гиперкальциурией, гиперкальциемией и нормальным уровнем щелочной фосфатазы), за которой следует фаза с высоким уровнем щелочной фосфатазы и появлением склеротических очагов.

Клиника

Клиническая картина метастазов в кости при злокачественных опухолях включает в себя болевой синдром, деформации и патологические переломы, а также ги-

Особенности метастатического поражения костей при различных онкологических заболеваниях

Характер опухоли	Остеолитические метастазы	Остеобластические метастазы
Рак молочной железы	+	+
Рак предстательной железы	-	+
Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)	+	-
Неходжкинские лимфомы	+	-

перкальциемию. Исключительно редко метастатическое поражение костей бывает бессимптомным [18].

Боль является одним из наиболее значимых признаков метастатического поражения костей. Болевой синдром имеет место у 70% больных с метастазами в кости в течение жизни [4]. Адекватное обезболивание при этом крайне затруднительно без использования наркотических анальгетиков. Проведение лучевой терапии в ряде случаев бывает эффективным, однако, возможности его ограничены в связи с частой необходимостью повторного облучения, значительной диссеминацией очагов поражения, а также мигрирующим характером болей. Между тем, труднопереносимые боли требуют назначения высоких доз наркотических анальгетиков [19].

Патогенез болевого синдрома у больных с метастазами в кости остается недостаточно понятным. Следует учитывать, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов, поэтому болевая импульсация может исходить только из механорецепторов надкостницы. Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома [20]:

- во-первых, боль может быть следствием опухолевой инфильтрации нервных окончаний;
- во-вторых, механической стимуляции рецепторов из-за растяжения тканей вследствие повышения внутрикостного давления растущим метастазом, субклинического или клинического перелома и т. д. (этот механизм, вероятно, не является ведущим, так как при метастазах в череп боли бывают относительно редко);
- в-третьих, имеет значение химическая стимуляция рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь, простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеолизе.

Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Кроме того, болевой синдром может быть одновременно обусловлен несколькими механизмами. Например, вследствие увеличения внутрикостного давления из-за роста метастатического узла и стимуляции соответствующих рецепторов может быть выброс медиаторов, в том числе простагландинов [6].

Гиперкальциемия является вторым важнейшим осложнением метастазов в кости, характерным преимущественно для остеолитического варианта [18].

Гиперкальциемия, по данным литературы, наблюдается у 10–15% больных злокачественными опухолями. Несколько чаще она бывает при раке молочной железы (30–40%), раке легкого (20%) [17]. Причем, 3 вида опухолей (рак молочной железы, легкого и мочевого пузыря) ответственны более чем за половину всех случаев гиперкальциемии, регистрируемых у больных с солидными неоплазмами.

Истинная частота этого состояния может быть значительно выше в связи с тем, что электролитный мониторинг у больных с множественными костными метастазами на практике проводится редко. А характерный для гиперкальциемии симптомокомплекс у терминальных больных часто расценивается как «прогрессирующее основное заболевание».

Клиническая картина гиперкальциемии включает слабость, депрессию, психические нарушения, мышечную слабость, атаксию, анорексию, тошноту, рвоту, запоры, гипотонию, полиурию, нарушения на ЭКГ (укорочение

интервала QT) и у некоторых больных – аритмии [16, 24]. Гиперкальциемия и гиперкальциурия оказывают негативное влияние на почечную функцию и приводят, в первую очередь, к нарушению способности концентрировать мочу (полиурия). Вследствие этого уменьшается объем внеклеточной жидкости (дегидратация), что в свою очередь усугубляет нарушенную клубочковую фильтрацию и завершается развитием выраженных морфологических изменений [10]. Если не производится коррекция гиперкальциемии, последовательно развиваются дегидратация, почечная недостаточность, кома и смерть. В случае адекватного лечения этого осложнения и последующей профилактики рецидивов больные могут жить в течение многих месяцев и даже лет [22].

Наличие или отсутствие клинических симптомов, а также их выраженность мало зависят от степени гиперкальциемии.

В основном клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке выше 2,9–3,0 ммоль/л, но некоторые больные даже при таком уровне кальция не имеют никаких клинических симптомов.

Тяжелой принято считать гиперкальциемию 3,7 ммоль/л или выше. Это состояние требует неотложного лечения.

Когда уровень кальция становится равным 3,7–4,5 ммоль/л или выше, развивается кома и остановка сердца.

Деформации и патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости.

По данным W.A.Biermann и соавт. [4] и C.S. Galasko [13], приблизительно у 25% больных раком молочной железы с метастазами в кости наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей. Присутствие в костях метастазов сопровождается выраженными функциональными и косметическими нарушениями и, в конечном счете, являются главной причиной значительного ухудшения качества жизни онкологических больных, более того, может быть причиной смерти. Наиболее частым является перелом позвонков, который сопровождается усилением болей, кифозом, снижением роста и иногда парализацией.

Переломы позвонков могут быть передними, центральными и/или полными с разрушением задней поверхности тела. По данным E.V. McCloskey и соавт. [21], при тщательном поиске переломы позвонков могут быть выявлены у 46% больных метастатическим раком молочной железы.

Другой частой локализацией патологических переломов являются ребра и проксимальные части плечевой и бедренной костей. Однако они наблюдаются в 3 раза реже, чем переломы позвонков.

Риск возникновения патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. По данным M.Fidler [12], перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50%.

При некоторых гормоночувствительных опухолях (раке предстательной и молочной желез) показатели выживаемости у больных с метастазами в кости значительно более высокие по сравнению с больными с поражением висцеральных органов. В исследовании R.Coleman и R.Rubens [7], основанном на анализе 489

больных раком молочной железы, медиана выживаемости при метастазах в кости составила 24 мес, а при метастазах в печень – лишь 3 мес.

Относительно продолжительная выживаемость этих больных делает высокоактуальным проведение эффективного паллиативного лечения, имеющего целью улучшение «качества жизни» пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение больных с метастазами в кости предполагает использование следующих методов:

- противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормонотерапия);
- хирургическое лечение;
- обезболивающая лучевая терапия;
- системная радионуклидная терапия (стронций-89, самариум-153);
- кальцитонин;
- бисфосфонаты;
- анальгетики.

Противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормонотерапия) является основным методом лечения больных раком молочной и предстательной желез, лимфомами, герминогенными опухолями с метастазами в кости. Однако это не исключает одновременного использования и других перечисленных выше методов, которые должны дополнять основное противоопухолевое лечение.

При некоторых гистологических типах опухолей, например, почечно-клеточный рак, меланома, эффективность системной терапии весьма ограничена и неизмеримо возрастает роль сугубо паллиативных методов лечения метастазов в кости, которые в этом случае являются основными.

Вопросы *хирургического лечения* больных с костными метастазами и современной *лекарственной анальгезии* подробно изложены в лекциях профессоров М.Д. Алиева и Г.А. Новикова.

Лучевая терапия является стандартным высокоэффективным методом лечения болевого синдрома. В большинстве случаев анальгезирующий эффект удается достичь уже после нескольких фракций облучения. Этот метод по-прежнему следует использовать в практической деятельности.

Системная радионуклидная терапия начала применяться для паллиативного лечения метастазов в кости только в последние годы. Этот метод предполагает проведение терапевтической дозы радиации в костные метастазы путем системного введения радиоактивных остеотропных препаратов. Одним из них является стронций-89 (метастарон, или стронций хлорид). В ряде клинических исследований показана его высокая анальгетическая активность при метастазах рака предстательной железы. Последнее связано с повышенным захватом стронция в очагах костеобразования, которое наблюдается в склеротических метастазах при этой патологии. Терапевтический эффект достигается благодаря β -излучению изотопа, которое позволяет минимизировать облучение окружающих очаг нормальных тканей. Пробег частиц при этом в мягких тканях составляет 8 мм, в костях – 5 мм [2]. Системная радионуклидная терапия эффективна также при костных метастазах опухолей других локализаций (рак молочной железы, почки).

В настоящее время проходит клинические испытания препарат самариум-153, в котором радиоизотоп соединен с бисфосфонатом и поэтому в большей степени, чем аналогичные препараты, накапливается в очагах костеобразования. Особенностью препарата является наличие как β -, так и γ -излучения. Это позволяет получать сначала изображение очагов при сканировании и в последующем терапевтический эффект.

Кальцитонин – это пептидный гормон, который секретируется С-клетками щитовидной железы и физиологическая роль которого состоит в регуляции обмена кальция и фосфора [1]. Механизм действия заключается в ингибировании функциональной и пролиферативной активности остеокластов. Клинически доступен препарат кальцитонина, полученный из лосося – миокальцик. Несомненным достоинством его является хорошая переносимость, быстрое наступление обезболивающего эффекта и действие на костную резорбцию и тубулярную реабсорбцию кальция. Вместе с тем, миокальцик имеет короткую продолжительность действия (менее 48 ч) и поэтому требует ежедневных подкожных введений. При этом относительная активность его у больных с костными метастазами ниже, чем у бисфосфонатов. Все это ограничивает широкое практическое его использование.

Бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата. Однако, в отличие от последнего, имеющего в химической структуре Р-О-Р-связь, все бисфосфонаты характеризуются наличием Р-С-Р-связи. Эта структурная модификация позволяет избежать ферментного гидролиза соединения, обеспечивает биохимическую резистентность и, вместе с тем, не препятствует специфическому связыванию и депонированию бисфосфонатов в кальцифицированном костном матриксе.

Когда имеет место остеолит с резорбцией костной ткани и растворением минеральной части матрикса, бисфосфонаты высвобождаются в окружающие ткани, образуя местно очень высокую концентрацию. Они захватываются из межклеточной жидкости остеокластами, осуществляющими разрушение кости, в свободном виде или связанными в кристаллах гидроксиапатита. Следствием этого является значительное уменьшение числа остеокластов и их функциональные и морфологические изменения. При этом реализуется уникальная способность бисфосфонатов ингибировать активность, миграционную и резорбтивную способность остеокластов и вследствие этого снижать резорбцию костной ткани [18]. Очень важно также то, что препараты этой группы характеризуются продолжительной активностью, которая сохраняется длительное время даже после прекращения лечения и обусловлена их депонированием в минеральной части костного матрикса [23].

В настоящее время для практического применения доступна большая группа бисфосфонатов. Они обладают разной антирезорбтивной активностью *in vitro* и *in vivo* в эксперименте.

Антирезорбтивная активность бисфосфонатов

Этидронат	1
Клодронат	10
Памидронат	100
Алендронат	1000
Ибандронат	10000
Золендронат	100000

В последние годы лечебные возможности бисфосфонатов активно изучаются во множестве клинических исследований, результаты которых иногда достаточно противоречивы. Поэтому практическими врачами могут быть использованы недавно сформулированные рекомендации ASCO для больных раком молочной железы [15].

Наличие рентгенологических признаков метастазов в кости

• *Литические метастазы* – показано применение бисфосфонатов наряду с химиотерапией или гормонотерапией.

• *Наличие болевого синдрома при условии позитивного сканирования костей компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса и отсутствия рентгенологических доказательств поражения скелета* – целесообразно проведение терапии бисфосфонатами.

• *Позитивное сканирование костей, но отсутствие болевого синдрома и рентгенологических доказательств метастазов в кости* – нецелесообразно лечение бисфосфонатами.

• *Продолжительность лечения бисфосфонатами* – рекомендуется продолжать лечение до значительного ухудшения общего состояния больной.

• *Использование бисфосфонатов для лечения болевого синдрома, обусловленного метастазами в кости*, – бис-

фосфонаты не могут полностью заменить существующие стандартные методы анальгезии (анальгетики, лучевая терапия), но могут применяться наряду с ними и противоопухолевой химиотерапией или гормонотерапией.

• *Использование бисфосфонатов при отсутствии признаков метастатического поражения костей:*

• *при наличии экстраоссальных метастазов* – не рекомендуется;

• *с адьювантной целью* – не рекомендуется, так как нет данных, подтверждающих снижение частоты метастазов в кости.

В связи с тем, что кость, пораженная метастазом, не является полноценной, существует постоянная вероятность её перелома. Прежде всего, это касается позвонков. Снижению вероятности подобных переломов может способствовать ношение больными корсета с целью разгрузки отдельных отделов позвоночника. Корсет больные должны носить постоянно, снимая его только в горизонтальном положении (!!!). Это необходимо помнить и рекомендовать всем больным.

Таким образом, проблема метастатического поражения костей при солидных опухолях представляется высокоактуальной. Современные возможности комплексного лечения больных с этой патологией позволяют обеспечить относительно удовлетворительное качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кодратев В.Б. *Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение*// *Практ. онкол.* – 2000. – №2. – С. 41–45.
2. Корытова Л.И., Хазова Т.В., Жабина Р.М. *Лучевая терапия распространенного и метастатического рака молочной железы*/ Там же. – С. 46–49
3. Baron R., Vignery A., Horowitz M. *Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling*// *Bone and mineral research*/ Ed. W.A. Peck – Elsevier Science. Ann. – 1983. – №2. – P. 175–243.
4. Biermann W.A., Cantor R.I., Fellin F.M. et al. *An evaluation of the potential cost reductions resulting from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast*// *Bone* – 1991. – Vol. 12. – P. 37–42.
5. Boyce B. *Effects of metastatic tumors on the skeleton*. – ASCO: Educational book, 1998. – P. 11–15
6. Chigira M., Watanabi J. et al. *Pain and internal hypertension in bone lesions*// *Acta Orthop. Scand.* – 1984. – Vol. 55. – P. 375–377.
7. Coleman R.E., Rubens R.D. *The clinical course of bone metastases from breast cancer*// *Brit. J. Cancer.* – 1987. – Vol. 55. – P. 61–66.
8. Coleman R.E., Paterson A.H., Conte P.F. et al. *Advances in the management of metastatic bone disease*// *The Breast.* – 1994. – Vol. 3. – P. 181–185.
9. Eilon G., Mundy G.R. *Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro*// *Nature.* – 1978. – Vol. 276. – P. 726–728.
10. Elomaa I., Blomqvist C. *Clodronate and other bisphosphonates as supportive therapy in osteolysis due to malignancy*// *Acta Oncol.* – 1995. – Vol. 34. – P. 629–636.
11. Eriksen E.F., Kassem M. *The cellular basis of bone remodeling*// *Triangle.* – 1992. – Vol. 31. – P. 45–57.
12. Fidler M. *Incidence of fracture through metastases in long bones*// *Acta Orthop. Scand.* – 1987. – Vol. 52. – P. 623–627.
13. Galasko C.S. *Incidence and distribution of bone metastases*// *Clin. Orthop.* – 1986. – Vol. 210. – P. 14–21.
14. Garrett R.I. *Bone destruction in cancer*// *Seminars Oncol.* – 1993. – Vol. 2 (suppl. 2) – P. 4–9.
15. Hillner B., Ingle J., Berenson J. et al. *American Society of clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer*// *JCO.* – 2000. – Vol. 18, №6. – P. 1378–1391.
16. Holick M.F., Krane S.M., Potts J.T. *Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium-regulating hormones*// *Harrison's Principles of internal medicine.* 12th ed./ Ed. J. Wilson et al. New York, 1991. – P. 1888–1902.
17. Huggia F.M. *Overview of cancer related hypercalcaemia: epidemiology and etiology*// *Seminars Oncol.* – 1990. – Vol. 17. – P. 3–9.
18. Kanis J.A., O'Rourke N., McCloskey E. *Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate (Review)*// *Int. J. Oncol.* – 1994. – Vol. 5. – P. 713–731.
19. Kymala T., Tammela T., Risteli L. et al. *Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish prostate cancer group*// *Europ. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 29A. – P. 821–825.
20. Mason M.D., Glaholm J., Dearnaley D.P. *The use of bisphosphonates in prostatic cancer*// *Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 6. – P. 77–78.
21. McCloskey E.V., Spector T.D., Eyres K.S. et al. *The assessment of vertebral deformity - a method for use in population studies and clinical trials*// *Osteoporosis Int.* – 1993. – Vol. 3. – P. 138–147.
22. Paterson A.H. *Bone metastases in breast cancer, prostate cancer and myeloma*// *Bone.* – 1987. – Vol. 8 (suppl.). – P. 17–22.
23. Patel S., Lyons A., Hosking D. *Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Clinical pharmacology and therapeutic use*// *Drugs.* – 1993. – Vol. 46. – P. 594–517.
24. Plosker G.L., Goa K.L. *Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease*// *Drugs.* – 1994. – Vol. 47. – P. 945–982.
25. Taube T. *Tumour invasion to bone. Histomorphometric analysis of the bone disease induced by myelomatosis, breast cancer and prostate cancer.* – Helsinki, 1994. – 81 p.
26. Tubiana-Hulin M. *Incidence, prevalence and distribution of bone metastases*// *Bone.* – 1991. – Vol. 12. – P. 9–10.