

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12](#)

Текущий раздел: **Онкология**

**Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы.**

*Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Бычков Ю.М.*

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.*

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh\\_v12.htm](http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh_v12.htm)

Статья опубликована: 25 октября 2012 года

**Сведения об авторах:**

**Рабочий адрес:** 117485, Москва, ул. Профсоюзная, 86, ФГБУ «РНЦРР»

**Большакова Светлана Алексеевна:** врач-онколог тел. +7(495)333-93-60, [bolshakovasvetlana@rambler.ru](mailto:bolshakovasvetlana@rambler.ru)

**Хмелевский Евгений Витальевич:** д.м.н., профессор, внс отдела лучевой терапии

**Добровольская Наталья Юрьевна:** д.м.н., профессор, руководитель лаборатории химиотерапии

**Бычков Юрий Маркович:** к.м.н., с.н.с. лаборатории химиотерапии

**Контактное лицо:**

**Большакова Светлана Алексеевна:** врач-онколог тел. +7(495)333-93-60, [bolshakovasvetlana@rambler.ru](mailto:bolshakovasvetlana@rambler.ru)

**Резюме.**

Костные метастазы часто встречаются у пациентов с диссеминированной формой РМЖ. Онкологические костные боли, как правило, возникают при прогрессировании основного заболевания. Лучевая терапия является эффективным методом лечения костных метастазов. Облучение позволяет получить уменьшение болевого синдрома при метастатическом поражении костей у 60-80% пациентов. Бисфосфонаты также широко используются в лечении пациентов с метастазами в кости. Результаты некоторых

исследований указывают на увеличение эффективности лечения при комбинации облучения с введением бисфосфонатов. Целью настоящего исследования было оценить изменение болевого синдрома при проведении паллиативной лучевой терапии костных метастазов РМЖ путем определения оптимальных режимов облучения и сроков введения бисфосфонатов.

**Пациенты и методы:** В исследование включено 215 больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей, получивших паллиативное лечение (лучевую терапию, химию и/или гормонотерапию, лечение бисфосфонатами) в РНЦРР за период с 2000 по 2010гг. В работе выделено 2 группы пациентов. В основе формирования групп лежала рандомизация по дозам и режимам крупнофракционного облучения: 6,5Гр x 3 фракции (n=96), 6,5Гр x 4 фракции (n=87), в качестве исторического контроля проанализирована группа с режимом ЛТ по 3Гр за 10-16 фракций (n=32).

**Результаты:** через 3 месяца после окончания ЛТ полная регрессия болевого синдрома в группе бисфосфонатов составила 66,5%, в группе без бисфосфонатов – 62,2% (p>0,05). Достоверно больший уровень ПР выявлен при начале применения бисфосфонатов во время облучения при режимах 6,5Гр x 3 фракции и 6,5Гр x 4 фракции. Большая частота уменьшения болевого синдрома регистрируется при введении ибандроната (p<0,05).

**Заключение:** Облучение крупнофракционными режимами с одновременным введением ибандроната позволяет достоверно чаще уменьшить болевой синдром (p=0,006) и дозу анальгетиков (p=0,001).

**Ключевые слова:** костные метастазы, рак молочной железы, режимы фракционирования лучевой терапии, бисфосфонаты.

### **Pain changes in patients with bone metastases of breast cancer after palliative radiotherapy and bisphosphonates administration.**

Bolshakova S.A., Khmelvsky E.V., Dobrovolskaya N.Y., Bychkov Y.M.

Federal State Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

#### **Summary**

Bone metastases are frequently occurring in advanced forms of breast cancer. Radiotherapy (RT) is an effective treatment of bone metastases. Available data show us the 60-80% reduction in bone pain due to RT. Bisphosphonates widely used in the treatment of this category of patients. The results of some studies demonstrated efficacy increase due to combination of RT and

bisphosphonates. The main purpose of our study to assess the pain response rate in combination of large fractionated RT regimens and bisphosphonates.

**Methods:** Our randomized study was conducted for 215 patients with bone metastases of breast cancer, which received palliative therapy in Russian Scientific Center of Roentgenoradiology from 2000 to 2010. We used 3 or 4 fractionated regimens by 6,5 Gy in one treatment fraction once in 2 or 5 days. In control arm treatment regimen 3Gy in 10-16 fractions was used.

**Results:** Complete regression of pain demonstrated at 3 months period of follow-up in bisphosphonates group – 66,5%, in bisphosphonates free group – 62,2% ( $P>0,05$ ). Better complete response rate were observed with concurrent use of bisphosphonates and radiotherapy in large fractionated regimens. The higher frequency of pain reduction was registered with ibandronate – 96,3% ( $P=0,006$ ).

**Conclusion:** Concurrent use of ibandronate and large fractionated radiotherapy permitted the higher pain reduction rate ( $P=0,006$ ) and analgetic use reduction ( $P=0,001$ ).

**Key words:** *bone metastases, breast cancer, different fractionated radiotherapy, bisphosphonates.*

## **Оглавление:**

### **Введение**

- **Роль лучевой терапии и бисфосфонаты в лечении костных метастазов**

### **Материалы и методы**

### **Результаты собственного исследования**

- **Динамика изменения болевого синдрома в зависимости от режимов лучевой терапии**
- **Динамика изменения болевого синдрома в зависимости от времени и вида вводимых бисфосфонатов**
- **Влияние бисфосфонатов на динамику приема анальгетиков**

### **Заключение**

### **Список литературы**

## **Введение**

Рак молочной железы является одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин [1]. Костные метастазы довольно часто встречаются у пациентов с диссеминированной формой РМЖ. При раке молочной железы в 80% случаев выявляются

остеолитические очаги [2], они характеризуются увеличением активности остеокластов и ускорением деструктивных процессов [3].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### **Роль лучевой терапии и бисфосфонатов в лечении костных метастазов**

Бисфосфонаты применяются в клинике для лечения состояний, связанных с резорбцией костной ткани. Впервые о них заговорили в конце 60-х годов, и с тех пор они успешно применяются в клинике уже более трех десятилетий. Последнее поколение бисфосфонатов содержит нитрогенную кольцевую структуру, что еще больше усиливает его свойства ингибировать костную резорбцию. На сегодняшний день это поколение бисфосфонатов считается наиболее эффективным (ризедронат, золедронат и минодронат) [4].

Бисфосфонаты широко используются в лечении пациентов с метастазами в кости. Основываясь на результатах двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с остеолитическими костными метастазами РМЖ, которым проведено химиогормональное лечение, FDA (Food and Drug Administration – Американский комитет по пищевым продуктам и лекарственным средствам) разрешил внутривенное введение памидроната для предотвращения костных осложнений [6,7]. При этом было получено достоверное увеличение времени до появления костных осложнений и снижение общего уровня костных осложнений в промежутке до 2-х лет [5-8].

Онкологические костные боли, как правило, возникают при прогрессировании основного заболевания и состоят из фоновой боли и болей, возникающих во время движения. Мультидисциплинарный подход необходим для лечения костного болевого синдрома. Помимо проведения адекватного обезболивания, химиотерапии, гормонотерапии, введения бисфосфонатов, достаточно широко используется лучевая терапия, которая обеспечивает адекватный симптоматический эффект при локальном болевом синдроме. Имеются данные о том, что ЛТ может иметь более высокий уровень эффективности [9], оптимальные результаты могут быть получены при комбинации ЛТ и бисфосфонатов. Лучевая терапия воздействует на болевой очаг местно, в то время как бисфосфонаты имеют более глобальное профилактическое значение в целом на костные осложнения [10]. Лучевая терапия является эффективным методом лечения костных метастазов. Облучение позволяет получить уменьшение болевого синдрома при метастатическом поражении костей у 60-80% пациентов. При появлении патологических переломов лучевая терапия может использоваться в послеоперационном периоде или самостоятельно в

неоперабельных случаях. Стандартом лучевой терапии костных метастазов остается 3-10 фракционное облучение. Результаты некоторых исследований указывают на увеличение эффективности лечения при комбинации облучения с введением бисфосфонатов, что может повлиять на качество жизни и функциональное состояние пациентов, а также на уменьшение уровня приема наркотических и ненаркотических анальгетиков [11-15].

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### **Материалы и методы**

В наше исследование включено 215 больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей, получивших паллиативное лечение (лучевую терапию, химию и/или гормонотерапию, лечение бисфосфонатами) в Российском научном центре рентгенодиагностики за период с 2000 по 2010 гг.

Выделено 2 группы пациентов, в основе формирования которых лежала рандомизация по дозам и режимам крупнофракционного облучения. В качестве исторического контроля проанализирована группа с режимом ЛТ по 3Гр за 10-16 фракций:

**Группа А** – 96 (44,6%) пациенток, которым по поводу метастатического поражения костей и появлении болевого синдрома была выполнена дистанционная гамма терапия в режиме 6,5Гр x 3 фракции. Лучевая терапия выполнялась один раз в два или в пять дней.

**Группа В** – 87 (40,5%) пациенток. В этой группе проводилась дистанционная гамма терапия в режиме 6,5Гр x 4 фракции один раз в два или пять дней.

**Группа С** – 32(14,9%) пациентки, которым при появлении костных болей на фоне метастатического поражения проводилось облучение РОД – 3Гр за 10-16 ежедневных фракций.

Пациенткам с костными метастазами рака молочной железы, как правило, проводилось облучение нескольких отделов скелета. Всего облучению в режиме 6,5Гр x 3 фракции подверглись 165 зон скелета, в режиме 6,5Гр x 4 фракции – 101 зона, в режиме 3Гр x 10-16 фракций 46 зон.

Химиотерапия была назначена большей части пациенток - 70,7%. Лучевая терапия выполнялась только при отсутствии обезболивающего эффекта на фоне ХТ, после завершения последней. Введение бисфосфонатов и/или гормонотерапия осуществлялись одновременно с ЛТ и последовательно. Показаниями для начала ЛТ служило нарастание болевого синдрома на фоне ХТ, ГТ, наличие угрожающего перелома или компрессии спинного мозга.

Данные по системной терапии представлены в таблице 1. При оценке частоты назначения бисфосфонатов выявлены достоверные различия, в группах 6,5Гр x 3 фракции и 3Гр x 10-16 фракций достоверно чаще больным были назначены бисфосфонаты ( $P=0,001$ ). Из таблицы видно, что химиотерапия в монорежиме или в сочетании с гормонотерапией проведена у 65 (72,2%) больных в группе 6,5Гр x 3 фракции, у 66 (81,5%) – в группе 6,5Гр x 4 фракции и у 21 (65,6%)– в группе 3Гр x 10-16 фракций, достоверных различий не получено.

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» [16]. Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при  $P \leq 0,05$ .

Все вычисления проводились с помощью пакетов SPSS 9,0 и STATISTICA 6,0.

Табл. 1. Характеристика системного лечения у пациентов, проходивших облучение костных метастазов

Вид системного лечения	Группы			Всего
	6,5Грx3фр	6,5Грx4фр	3Грx10-16фр	
Только химиотерапия	31 (34,4%)	22 (27,2%)	6 (18,7%)	59 (29,1%)
Только гормонотерапия	25 (27,8%)	15 (18,5%)	11 (34,4%)	51 (25,1%)
Химиогормонотерапия	34 (37,8%)	44 (54,3%)	15 (46,9%)	93 (45,8%)
Всего	90	81	32	203
Бисфосфонаты назначались	75 (78,1%)	42 (48,3%)	31 (96,9%)	148 (68,8%)
Бисфосфонаты не назначались	21 (21,9%)	45 (51,7%)	1 (3,1%)	67 (31,2%)
Всего	96	87	32	215

Группы оказались сравнимы по видам назначенных бисфосфонатов (таблица 2).

Табл. 2. Характеристика вводимых бисфосфонатов

Вид	Группы	Всего
-----	--------	-------

бисфосфоната	6,5Гр x 3 фр	6,5Гр x 4 фр	3Гр x 10-16фр	
Клодронат	26 (19,4%)*	4 (7,8%)	5 (11,1%)	35
Золедронат	26 (19,4%)	9 (17,6%)	9 (20%)	44
Памидронат	48 (35,8%)	20 (39,2%)	26 (57,8%)*	94
Ибандронат	16 (11,9%)	7 (13,7%)	4 (8,9%)	27
Нет данных	18 (13,5%)	11 (21,7%)	1 (2,2%)	30
Всего	134	51	45	230
Время назначения бисфосфонатов				
До ЛТ	83 (61,9%)	36 (70,6%)	19 (42,2%)*	138
Во время ЛТ	34 (25,4%)	7 (13,7%)*	19 (42,2%)	60
После ЛТ	17 (12,7%)	8 (15,7%)	7 (15,6%)	32
Всего	134	51	45	230

\* $P < 0,05$

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### Результаты собственного исследования

#### Динамика изменения болевого синдрома в зависимости от режимов лучевой терапии

В таблице 3 приведены данные изменения болевого синдрома до и через 3 месяца после ЛТ. Через 3 месяца после завершения лучевой терапии объективный эффект (полное и частичное уменьшение болей) был выявлен в 98,2% случаев в группе 6,5Гр x 3 фракции, в 96% - в группе 6,5Гр x 4 фракции, 95,6% - в группе 3Гр x 10-16 фракций, различия статистически не значимы. Показатель полного эффекта составил 58,2%; 69,3%; 73,9% , соответственно, статистически значимое меньшее число полных эффектов зарегистрировано в группе 6,5Гр x 3 фракции при сравнении с группами 6,5Гр x 4 фракции и 3Гр x 10-16 фракций ( $P < 0,05$ ).

Табл. 3. Динамика изменения болевого синдрома (окончательные результаты)

Группы	Болевой синдром до ЛТ				Всего
	Отсутствует	Слабо выражен	Умеренный	Выраженный	
6,5Гр x 3 фр (19,5Гр)	1 (0,6%)	33 (20,0%)	109 (66,1%)	22 (13,3%)	165

6,5Гр x 4 фр (26Гр)	1 (1,0%)	19 (18,8%)	75 (74,3%)	6 (5,9%)	101
3Гр x 10- 16фр	1 (2,2%)	19 (41,3%)*	20 (43,5%)	6 (13,0%)	46
Всего	3	71	204	34	312
Группы	Болевой синдром после ЛТ				Всего
	Отсутствует	Слабо выражен	Умеренный	Выраженный	
6,5Гр x 3фр	96 (58,2%)*	66 (40,0%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	165
6,5Гр x 4фр	70 (69,3%)	27 (26,7%)	3 (3%)	1 (1%)	101
3Гр x 10- 16фр	34 (73,9%)	10 (21,7%)	2 (4,4%)	0	46
Всего	204	99	7	2	312

\* $P < 0,05$

В таблице 4 представлены окончательные данные уменьшения болей после облучения в зависимости от протяженности поражения выявлена обратная корреляционная зависимость: чем больше протяженность поражения, тем меньше уровень полной регрессии болевого синдрома ( $P < 0,05$ ). Аналогичная ситуация прослеживается и при оценке объективного эффекта, однако в этом случае различия недостоверны.

Табл. 4. Степень уменьшения болевого синдрома в зависимости от протяженности поражения

Протяженность поражения	Уменьшение болевого синдрома					Всего
	ПР	ЧР	ОЭ	Стабилизация	Прогрес.	
<3см / 1 позвонок	43 (76,8%)	13 (23,2%)	56 (100%)	-	-	56
3-10см / 2-5 позвонков	123 (66,5%)	57 (30,8%)	180 (97,3%)	5 (2,7%)	-	185
>10см / > 5 позвонков	16 (42,1%)	19 (50%)	35 (92,1%)	3 (7,9%)	-	38
Нет данных	22 (66,7%)	10 (30,3%)	32 (96,9%)	1 (3%)	-	33



Всего	204	99	303	7	-	312
-------	-----	----	-----	---	---	-----

Одним из критериев оценки эффективности лучевой терапии костных метастазов является отказ или уменьшение приема обезболивающих препаратов. В таблице 5 представлены данные по приему анальгетиков, которые удалось оценить в 187 случаях, из них в 44 случаях необходимости в их приеме не отмечено.

Мы проанализировали динамику приема анальгетиков в зависимости от режима облучения у 140 пациенток (таблица 6). После проведения облучения положительный ответ в виде полного или частичного отказа от приема обезболивающих препаратов наблюдался в 83,9% случаев. Среди групп с разным количеством фракций достоверных различий в уровне уменьшения дозы принимаемого анальгетика не получено. Прекращение приема обезболивающих значительно чаще ( $P < 0,05$ ) наблюдается в группе пациенток, получивших лучевую терапию в режиме 6,5Гр x 4 фракции по сравнению с группой 6,5Гр x 3 фракции, различия во всех остальных случаях статистически незначимы.

Табл. 5. Динамика частоты приема анальгетиков

Режим приема анальгетиков	Режимы фракционирования			Всего
	6,5Гр x 3 фр	6,5Гр x 4 фр	3Гр x 10-16 фракций	
Без изменений	12 (7,2%)	2 (2%)	6 (13%)	20
Уменьшение дозы препарата	49 (29,7%)	25 (24,8%)	12 (26,2%)	86
Прием прекращен	11 (6,7%)	17 (16,8%)	6 (13%)	34
Не принимала	24 (14,5%)	9 (8,9%)	11 (23,9%)	44
Всего проанализировано	97	54	36	187
Нет данных	69 (41,8%)	48 (47,5%)	11 (23,9%)	128
Всего	165	101	46	312

Табл. 6. Динамика частоты приема обезболивающих средств после проведения облучения

Режим приема	Режимы фракционирования			Всего
	6,5Гр x 3 фр	6,5Гр x 4 фр	3Гр x 10-16 фракций	

анальгетиков				
Без изменений	12 (16,7%)	2 (4,5%)	6 (25%)	20
Уменьшение дозы	49 (68,1%)	25 (56,8%)	12 (50%)	86
Прием прекращен	11 (15,2%)	17 (38,6%)	6 (25%)	34
Всего	72	44	24	140

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### Динамика изменения болевого синдрома в зависимости от времени и вида введенных бисфосфонатов

Одной из целей нашей работы является оценка эффективности комбинации бисфосфонатов и облучения при метастазах в кости рака молочной железы (таблица 7).

Табл. 7. Динамика изменения болевого синдрома в зависимости от времени введения бисфосфонатов и режима облучения

Время введения бисфосфонатов	Болевой синдром через 3 месяца после ЛТ			Всего
	Отсутствует	Слабый	Умеренный	
	6,5Гр x 3 фракции			
До ЛТ	50 (59,5%)	33 (39,3%)	1 (1,2%)	84
Во время ЛТ	25 (78,1%)*	7 (21,9%)	-	32
После ЛТ	12 (66,7%)	5 (27,8%)	1 (5,5%)	18
Всего	87	45	2	134
6.5Гр x 4 фракции				
До ЛТ	22 (59,5%)	15 (40,5%)	-	37
Во время ЛТ	7 (100%)*	-	-	7
После ЛТ	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-	8
Всего	34	18	-	52
3Гр x 10-16 фракций				
До ЛТ	13 (76,5%)	4 (23,5%)	-	17
Во время ЛТ	15 (75%)	4 (20%)	1 (5%)	20

После ЛТ	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	7
Всего	32	10	2	44

\* $P < 0,05$

Изучение зависимости уменьшения болевого синдрома от времени введения бисфосфонатов указало на достоверно больший уровень ПР при применении бисфосфонатов во время курса лучевой терапии при режимах облучения 6,5Гр x 3 фракции и 6,5Гр x 4 фракции – 78,1% и 100%, соответственно. При режиме облучения 3Гр за 10-16 фракций выявлена тенденция к увеличению вероятности полной регрессии болей при введении бисфосфонатов либо до, либо во время курса облучения – 76,5% и 75%, соответственно.

Нами проанализирована динамика изменения болевого синдрома в зависимости от вида введенного бисфосфоната (таблица 8). Выявлено, что достоверно большая частота уменьшения болевого синдрома получена при введении ибандроната – 96,3% при сравнении с золедронатом и памидронатом ( $P=0,006$ ). Таким образом, вывод о важности вида вводимого бисфосфоната представляется обоснованным.

Табл. 8. Динамика изменения болевого синдрома в зависимости от вида введенного бисфосфоната

Бисфосфонаты	Уменьшение болевого синдрома		Всего
	Нет	Есть	
Клодронат	5 (14,3%)	30 (85,7%)	35
Золедронат	13 (29,5%)	31 (70,5%)*	44
Памидронат	23 (24,5%)	71 (75,5%)*	94
Ибандронат	1 (3,7%)	26 (96,3%)*	27
Нет данных	10 (33,3%)	20 (66,7%)	30
Всего	52	178	230

\* $P=0,006$

Статистически значимых различий в уровне общей эффективности лечения в зависимости от времени введения ибандроната не получено. Очевидно, что для выявления однозначной зависимости необходимо большее число наблюдений.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### Влияние бисфосфонатов на динамику приема анальгетиков

Существует мнение о том, что назначение бисфосфонатов позволяет снизить количество вводимых анальгетиков. Мы также попытались оценить влияние бисфосфонатов на динамику приема анальгетиков (таблица 9).

Табл. 9. Динамика приема анальгетиков в зависимости от введения бисфосфонатов на фоне ЛТ

Режим приема анальгетиков	Бисфосфонаты		Всего
	Есть	Нет	
Без изменения	20 (8,7%)	-	20
Уменьшение дозы препарата	75 (32,6%)*	11(13,4%)	86
Прием прекращен	30 (13%)*	4 (4,9%)	34
Не принимала	43 (18,7%)	1 (1,2%)	44
Нет данных	62 (26,9%)	66 (80,5%)	128
Всего	230	82	312

\* $P=0,001$

В общей группе пациентов имеют место значимые различия в уровне уменьшения дозы принимаемого обезболивающего препарата (включая количество пациентов, прекративших прием анальгетиков) в пользу подгруппы с бисфосфонатами ( $P=0,001$ ).

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### Заключение

Полное обезболивание статистически значимо чаще достигалось при одновременном использовании бисфосфонатов и крупнофракционной лучевой терапии, чем при их последовательном применении – 82,1% и 60,5%, соответственно ( $P=0,011$ ). Лучшие результаты зарегистрированы при введении ибандроната – 96,3% ( $P=0,006$ ). Обнаружены достоверные различия в уровне уменьшения дозы принимаемого обезболивающего препарата и в количестве пациентов, прекративших прием анальгетиков, в пользу подгруппы с бисфосфонатами. При назначении бисфосфонатов больных с редукцией дозы анальгетиков и прекративших прием достоверно больше ( $P=0,001$ ).

### Список литературы:

1. *Кондратьева А.П.* Роль аредии в лечении остеолитических метастатических злокачественных опухолей в кости. //Современная онкология. 2000,2,3,с. 90-91.
2. *Моисеенко В.М., Блинов Н.Н.* Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. Пособие для врачей.// Санкт-Петербург, «Аир-Арт», 1996, стр. 30.
3. *Моисеенко В.М.* Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. // Практическая онкология. 2001, 1 (5), с. 33-38.
4. *Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, et al.* Acidmediated tumor invasion: a multidisciplinary study.// Cancer Res 2006.V.66.P.5216-23.
5. *Hughes DE, Wright KR, Uy HL, et al.* Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo.// J Bone Miner res 1995.V.10.P.1478-1487.
6. *Sato M, Grasser W, Endo N, et al.* Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and affects on osteoclast ultra-structure.// J Clin invest 1991.V.88.P.2095-2105.
7. *Miller SC, Jee WS.* The effect of dichloromethylene diphosphonate, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat.// Anat Rec 1979.V.193.P.439-462.
8. *Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, et al.* F possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized oasteoclasts having ruffled borders.// Bone 1995.V.17.P.137-144.
9. *Machado M, Cruz LS, Tannus G, et al.* Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastases: a meta-analysis of randomized clinical trials.// Clin Ther. 2009.V.31.P.962-979.
10. *Coleman RE.* Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy.// Eur J Cancer. 2009.V.45.P.1909-1915.
11. *Haddad P, Behrouzi H, Amouzegar-Hashemi F, et al.* Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: A randomized clinical trial in Iranian patients.//Radiother Oncol 2006.V.80.P.65 (abstr 223).
12. *Van der Hout WB, van der Linder YM, et al.* Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: Cost-utility analysis based on a randomized trial.// J Natl Cancer Inst. 2003.V.95.P.222-229.

13. *Radesw D, Stalpers LJA, Hulshof MC, et al.* Comparison of 1 x 8 Gy and 10 x 3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005.V.62.P.514-518.
14. *Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, et al.* Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007.V.67.P.264-272.
15. *Tong D, Gillick L, Hendrickson FR.* The palliation of symptomatic osseous metastases: Final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group.// Cancer. 1982. V.50. P.893-899.
16. Statistical principles for clinical studies. ICH Guidelines// Good Clin. Pract. J. 1998.V.5.N.4.P.27-37.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России](#)