

ЛЕЧЕНИЕ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.Н. Ручкин, К.Ш. Ганцев

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии
Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа

Ручкин Владимир Николаевич, канд.мед.наук, доцент кафедры
онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, главный
врач Республиканского клинического онкологического диспансера,
450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 73/1,
тел. 8 (347) 237-23-09,
e-mail: rkod@mail.ru

В клинической практике Зомета широко применяется для лечения метастатического поражения костей, а также для коррекции нарушений минерального обмена – гиперкальциемии, остеопороза у онкологических больных. У больных с поражением костей метастазами Зомета снижает частоту костных осложнений при множественной миеломе и раке молочной железы на 54%, при гормонорезистентном раке предстательной железы – на 50%, при раке легкого – на 30%.

Ключевые слова: Зомета, костные метастазы, гиперкальциемия, остеопороз.

OSSEAL METASTASIS TREATMENT

V.N. Ruchkin, K.Sh. Gantsev

Bashkir State Medical University, surgery and oncology chair with oncology and pathoanatomy courses
Clinical oncology dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa

Zometa is widely used in the clinical practice both for metastatic lesions treatment, for osteoporosis treatment and for mineral metabolism correction or hypercalcemia.

Zometa helps to decrease by 54% the bone complications frequency during the Kahler's disease and during the breast cancer, by 50% during the prostate carcinoma and by 30% during the carcinoma of lung.

The key words: Zometa, osseal metastasis, hypercalcemia, osteoporosis.

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями по всем основным локализациям. К сожалению, остается высокий процент опухолей, выявляемых в 4 стадии процесса при наличии отдаленных метастазов, в т.ч. метастазов в кости.

Медиана выживаемости больных с костными метастазами колеблется от 6 до 48 мес. в зависимости от типа опухоли, а при использовании современных методов может быть и больше. Частота метастатического поражения костей скелета при раке молочной железы и предстательной железы – 65-75% соответственно, при раке щитовидной железы – 60%, раке легкого – 40%, раке почки – 40%. Продолжительность и качество жизни больных с костными метастазами определяется также наличием других органных метастазов и чувствительностью опухоли к специфическому противоопухолевому лечению; при раке молочной железы, предстательной железы, щитовидной железы живы более 5 лет около 20–45% больных, при раке почки, легкого – лишь 5% больных.

Связанные с опухолью такие нарушения обмена как гиперкальциемия и остеопороз встречаются у больных раком и при наличии метастазов в кости, и без них. У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в общей популяции, поскольку факторами риска развития остеопороза являются не только сопутствующие заболевания (диабет, бронхиальная астма, анемия, др.) и некоторые другие факторы (курение), но и влияющие на состояние костной ткани вещества, вырабатываемые опухолью, а также противоопухолевое лечение (системная химиотерапия, лучевая терапия, андрогенная или эстрогенная депривация), сопутствующая терапия (длительный прием глюкокортикоидов).

Гиперкальциемия делится на локальную и гуморальную. В случае локальной гиперкальциемии повышение уровня кальция в сыворотке крови связано с местным разрушением кости под действием опухолевых клеток. В случае гуморальной гиперкальциемии уровень кальция повышается под действием вырабатываемых опухолью биологи-

чески активных веществ: паратгормон-подобного пептида (90%), других продуктов (факторы роста, факторы некроза опухоли, интерлейкины, цитокины). Гуморальная гиперкальциемия при отсутствии метастазов в костях встречается у 10% больных и более характерна для секретирующих биологически активные вещества опухолей, таких как рак легкого, щитовидной железы и опухоли нейроэндокринной природы. При костных метастазах рака молочной железы, легкого, предстательной железы, множественной миеломе гиперкальциемия, по данным ряда авторов, выявляется у 4–13% больных [1]. В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция выше верхней границы нормы – 2,6 ммоль/л; выделяют легкую степень – уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л, среднюю – уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л, высокую – уровень кальция выше 3,38 ммоль/л. Гиперкальциемия приводит к полиурии и нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, прогрессирующей дегидратации и снижению скорости клубочковой фильтрации. В результате увеличивается обратное всасывание кальция в почках, системная гиперкальциемия усугубляется и создает патологический «замкнутый круг». Симптомы гиперкальциемии варьируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке и состояния пациента: от сухости во рту, жажды, полиурии, запора, тошноты, рвоты до почечной недостаточности, помрачения сознания. Гиперкальциемия с уровнем кальция в сыворотке выше 3,0–3,2 ммоль/л является состоянием, представляющим реальную угрозу жизни пациентов и требует проведения интенсивной инфузионной терапии. По мнению нефрологов, лечение больных со средней и высокой степенями гиперкальциемии должно начинаться с проведения инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке и диуреза.

В результате развития злокачественной опухоли в процессе метастазирования по кровеносным сосудам опухолевые клетки проникают в костную ткань. В формировании костного метастаза определяющими событиями является колонизация опухолевых клеток в кости, влияние опухолевых клеток на клетки костного мозга с последующим «вытеснением» нормальных клеток, нарушение взаимоотношений между остеокластами и остеобластами с последующим «разобщением» их работы – под действием веществ, секретируемых опухолевыми клетками (факторов роста, факторов некроза опухоли, интерлейкинов, цитокинов, паратгормон-подобного пептида, др.). В зависимости от патогенеза метастазы в кости делят на литические, бластические и смешанные. Активация остеокластов приводит к разрушению структуры кости (остеолизу) и развитию литических метастазов. Такой тип поражения характерен, например, для рака молочной железы, множественной миеломы. Напротив, активация остеобластов приводит к патологическому костному образованию и развитию бластических метастазов. Такой тип поражения характерен, например, для рака предстательной железы [2,3]. При смешан-

ных метастазах наблюдается активация обоих типов клеток (как остеокластов, так и остеобластов). Основные жалобы больных с метастазами в кости – боли, ограничение активности. Установлено, что боли в костях не зависят от типа опухоли, локализации, числа и размеров метастатических очагов. Патогенез боли при метастазах связан с нарушением структуры и нормальной анатомии кости (микротрещины в костной трабекуле, растяжение периоста, вовлечение нервных окончаний) и воздействием на рецепторы боли биологически активных веществ, вырабатываемых опухолевыми клетками.

Диагноз метастатического поражения костей устанавливают на основании данных радиоизотопного исследования костей скелета и рентгенологических методов (рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии). На основании данных рентгенологических методов обследования устанавливают тип поражения кости (литический, смешанный, бластический). Дополнительную информацию дает определение костных маркеров в сыворотке крови и моче. Костные маркеры повышены примерно у 50% больных с костными метастазами. Маркеры активности остеокластов – продукты деградации коллагена (NTX, CTX) и тартрат-резистентная щелочная фосфатаза (TRACP), остеобластов – костная фракция щелочной фосфатазы (CPALP, в норме примерно 50% от общего уровня щелочной фосфатазы в сыворотке), белки костного матрикса: коллагеновый – проколлаген 1 типа, неколлагеновый – остеокальцин [4].

Для лечения костных метастазов используют весь арсенал методов: системную специфическую противоопухолевую терапию (цитостатики, препараты эндокринной терапии), методы локального воздействия (хирургия, лучевая терапия), так называемую поддерживающую терапию, в том числе назначение бисфосфонатов (с целью подавления костной резорбции) и анальгетиков. У больных с костными метастазами могут возникать ассоциированные с изменениями в костях осложнения – так называемые события, связанные со скелетом, или костные осложнения. Помимо стандартных критериев оценки эффективности проводимого лечения, принятых у практических онкологов, в случае лечения костных метастазов используются также следующие критерии: частота и риск развития костных осложнений, время до развития костных осложнений, время между первым и вторым костным осложнением [5].

К костным осложнениям относятся следующие события:

- 1) патологические переломы костей, в том числе компрессионные переломы тел позвонков (со снижением высоты тела позвонка на 25% и более между двумя рентгенологическими исследованиями);
- 2) компрессия спинного мозга;
- 3) появление или усиление болей, связанных с метастазами в кости;
- 4) необходимость выполнения хирургического вмешательства;
- 5) необходимость проведения лучевой терапии.

У больных с метастатическим поражением костей скелета отмечается в среднем 4 костных осложнения в год. Патологические переломы костей возникают в среднем через 11 месяцев после установления диагноза метастатического поражения костей.

Развитие костных осложнений не только снижает качество жизни больных с костными метастазами, зачастую приводя к их инвалидизации, но и препятствует продолжению специфического противоопухолевого лечения, таким образом, негативно влияя на продолжительность жизни больных диссеминированными злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. С экономической точки зрения предотвращение развития костных осложнений, снижение их частоты и увеличение времени до их развития представляется очевидно более выгодным, чем лечение костных осложнений и социальная адаптация больных с осложнениями костных метастазов. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования в области биологии развития костных метастазов позволили ученым разработать новый класс препаратов, названных бисфосфонатами.

Бисфосфонаты по своей химической структуре являются аналогами пирофосфатов костного матрикса, которые устойчивы к расщепляющему действию ферментов (щелочной фосфатазы). Бисфосфонаты снижают активность остеокластов, что в результате приводит к подавлению резорбции костной ткани. Кроме того, в ряде исследований показана способность бисфосфонатов потенцировать противоопухолевый эффект цитостатиков, гормонов и лучевой терапии [6,7]. Внедрение в клиническую практику бисфосфонатов – группы препаратов, направленных на специфическую коррекцию нарушений минерального обмена и избирательное воздействие на метастатически измененную кость, открыли новые возможности для паллиативной помощи онкологическим больным.

Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и приема внутрь: наиболее часто для внутривенного введения назначают Зомету (золедроновую кислоту) и Бондронат (ибандоновую кислоту), пероральные препараты представлены Бонифосом (клодроновая кислота) и таблетированным Бондронатом. Уникальная формула Зометы – в молекуле содержится два атома азота (у других бисфосфонатов – один) – делает препарат активным не только в отношении зон дефектов в костях, вызванных метастазами, но и действующим против самих опухолевых клеток. Зомета избирательно действует на костные метастазы: проникая в костную ткань, концентрируется вокруг остеокластов и в лакунах резорбции, задерживает созревание и миграцию остеокластов, вызывает их апоптоз, снижает секрецию лизосомальных ферментов (кроме Р450), что приводит к нарушению адгезии опухолевых клеток в кости и прекращению опухолевой резорбции костной ткани. В отличие от других бисфосфонатов, Зомета обладает способностью угнетать новообразование сосудов в опухоли (антиангиогенный

эффект) и вызывать апоптоз опухолевых клеток. Противоопухолевое действие Зометы ранее было доказано в исследованиях в отношении клеток рака молочной железы и миеломы. В 2007 г. появились аналогичные данные в отношении клеток рака предстательной железы и легкого. В ряде клинических исследований показано потенцирующее действие Зометы на противоопухолевый эффект цитостатиков, применяемых в химиотерапии опухолей.

Зомета выпускается в форме концентрата для инфузий, 1 флакон содержит 4 мг золедроновой кислоты – дозу, необходимую для однократного введения. Концентрат золедроновой кислоты перед введением разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят в виде внутривенной инфузии не менее 15 минут. Приготовленный, но не использованный раствор хранят при температуре +4 – +8°C не более суток, раствор должен быть использован в течение 24 часов от момента приготовления.

Нежелательные явления при лечении Зометой обычно незначительные и преходящие. Побочные действия Зометы принципиально не отличаются по частоте и выраженности от других внутривенных бисфосфонатов, то есть являются характерными для всей лекарственной группы [7].

Повышение температуры, боли в мышцах и спине, гриппоподобный синдром чаще отмечаются в первые двое суток после инфузии Зометы, легко купируются приемом неспецифических противовоспалительных средств. При последующем введении Зометы противовоспалительные средства могут быть назначены с целью профилактики.

Золедроновая кислота выводится в неизменном виде через почки. На фоне терапии Зометой может отмечаться повышение уровня сывороточного креатинина, у больных с почечной недостаточностью – ухудшение состояния функции почек. Уменьшение времени инфузии Зометы (менее 15 минут) может с большей вероятностью приводить к повреждающему действию золедроната на почки. Больным с исходным нарушением функции почек Зомету следует назначать с осторожностью, при повышении уровня креатинина введение Зометы следует временно прекратить. Возобновить инфузии Зометы следует при нормализации уровня креатинина или снижения его уровня до исходного ($\pm 10\%$). Всем пациентам, получающим Зомету, следует определять уровень креатинина сыворотки перед каждой инфузией, также не следует уменьшать время инфузии. При лечении Зометой возможны реакции со стороны ЖКТ (тошнота, рвота). Локальные реакции в месте введения, такие как покраснение и припухлость, наблюдаются нечасто. В большинстве случаев требуется неспецифическое лечение, и симптомы стихают в течение 24–48 часов.

К серьезным, но редким осложнениям длительной терапии бисфосфонатами относится остеонекроз челюсти (чаще – нижней). При непрерывной терапии Зометой в течение 12 месяцев остеонекроз челюсти развивается с частотой до 1%, риск развития осложнения несколько увеличивается при длительном непрерывном лечении. Природа ос-

ложнения до конца не ясна, к факторам риска развития остеонекроза челюсти относятся: удаление зуба (или другая травма в области полости рта), неудовлетворительная гигиена полости рта, воздействие системных факторов (иммуносупрессия, химиотерапия, бисфосфонаты), а также злокачественное новообразование кости (как первичное, так и метастатическое). В клинической практике Зомета широко применяется как для лечения метастатического поражения костей, так и для коррекции нарушений минерального обмена – гиперкальциемии, остеопороза у онкологических больных.

При гиперкальциемии, связанной с опухолью, Зомета снижает уровень кальция в сыворотке и усиливает его выведение с мочой. После введения Зометы уровень кальция у 88% больных нормализуется к 10-му дню, среднее время до нормализации кальция – 4 дня. Среднее время до рецидива (повторного подъема уровня кальция в сыворотке) составляет 30–40 дней. У больных с гиперкальциемией 2–3 степени тяжести и клинико-лабораторными признаками дегидратации лечение следует начинать с интенсивной инфузионной терапии: внутривенное введение растворов кристаллоидов под контролем общего состояния пациента, диуреза, уровня электролитов в сыворотке крови. Лечение Зометой можно начинать, когда состояние пациента улучшится (рекомендации Международного Общества нефрологов). После введения Зометы в течение первых 1–4 суток может наблюдаться транзитное снижение уровня кальция в сыворотке крови. Для профилактики гипокальциемии могут быть назначены препараты кальция (500–1000 мг в сутки) и витамин Д (400 IU в сутки). Зомета – наиболее эффективный препарат группы бисфосфонатов для лечения гиперкальциемии. Нормализация уровня кальция при назначении Зометы наблюдалась у наибольшего количества больных в течение максимального (32 дня) периода времени. Следует также отметить, что таблетированные формы бисфосфонатов при гиперкальциемии значительно менее эффективны [7].

В последние годы ингибиторы ароматазы (ИА) широко применяются в адьювантном лечении гормонозависимого раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе. Хорошо известна способность ИА снижать минеральную плотность костной ткани (BMD – bone mineral density), что ведет к развитию остеопороза и угрозе переломов. В двух параллельных рандомизированных исследованиях III фазы Z-FAST и ZO-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) оценивали способность Зометы предотвращать развитие остеопороза [8]. Зомету назначали женщинам в постменопаузе, получающим терапию ингибиторами ароматазы по поводу раннего рака молочной железы. При назначении Зометы по 4 мг 2 раза в год в течение 2-х лет на фоне продолжающейся терапии ингибиторами ароматазы увеличивалась минеральная плотность костной ткани на 3,6% – в поясничных позвонках, на 1,47% – в бедренных костях. Регистрация данного показателя в настоящее время проходит в России. Зоме-

та также показала свою высокую эффективность в профилактике и лечении остеопороза у больных раком предстательной железы после андрогенной блокады и онкологических больных, длительно получающих кортикостероиды [9,10].

Метастатическое поражение костей – показание, по которому Зомету назначают наиболее часто. В отличие от других представителей группы бисфосфонатов, Зомета активна не только в случаях литических и смешанных метастазов, но и в отношении бластических очагов. Зомету с целью лечения костных метастазов назначают в виде внутривенных инфузий по 4 мг каждые 3–4 недели. Рекомендованная экспертами ASCO (Американское общество клинических онкологов) продолжительность лечения Зометой составляет: 2 года – для больных раком предстательной железы с метастазами в кости, 1 год – для больных раком молочной железы с метастазами в кости и больных множественной миеломой, 9 месяцев – для больных с метастазами в кости других солидных опухолей. При лечении метастазов в кости Зомета оказывает обезболивающее действие, удлиняет время до первого костного осложнения, снижает частоту костных осложнений и риск их возникновения, удлиняет интервал между первым и вторым костными осложнениями. Благодаря антирезорбтивным свойствам и способности усиливать действие противоопухолевых препаратов, Зомета увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни больных с костными метастазами [11,12].

В целом ряде крупных международных исследований проводилось сравнение эффективности Зометы с другими бисфосфонатами, а также оценивались преимущества назначения Зометы по сравнению с больными, не получавшими лечение бисфосфонатами. Остановимся кратко на результатах некоторых исследований.

В исследовании III фазы (протокол 010) сравнивали Зомету и памидронат по показателю риска возникновения скелетных осложнений (SRE) и времени до первого скелетного события у больных раком молочной железы с метастазами в кости и множественной миеломой. Зомету получали 377 больных, памидронат – 389 больных. В исследовании было показано, что эффект 4 мг Зометы такой же, как 90 мг памидроната, при этом очевидно преимущество Зометы по способу введения (инфузия 15 минут против 3-часовой инфузии памидроната) [4]. При дополнительном многофакторном анализе результатов протокола 010 по методу Anderson-Gill установлено, что Зомета на 20% больше снижает риск скелетных осложнений по сравнению с памидронатом, а в группе больных раком молочной железы, получавших гормонотерапию – на 30% ($p < 0,01$) [12].

Прямое сравнение Зометы с плацебо (протокол 039) проведено у 643 больных с костными метастазами гормонорезистентного рака предстательной железы [8]. Показано преимущество Зометы как по частоте осложнений SRE (33% против 44%, $p = 0,021$), так и по числу патологических переломов: 13% в группе для Зометы и 22% в группе плацебо ($p = 0,015$). Кроме того, в группе Зометы медиана

времени до первого SRE по сравнению с плацебо была больше почти на 6 месяцев (488 дней против 321 дня, $p=0,01$). По результатам этого исследования Зомета рекомендована в качестве стандарта лечения костных метастазов у пациентов с гормонорезистентным раком предстательной железы. В таблице 6 представлены результаты протоколов 039, 032/INT и NCIC Pr 06 по лечению костных метастазов гормонорезистентного рака предстательной железы. В одном из них (032/INT) проведено лечение памидронатом (90 мг каждые 3 недели) в сравнении с плацебо. В другом (NCIC Pr 06) проводилось сравнение комбинации митоксантрона и преднизолона с внутривенным клодронатом или без него. Анализ результатов трех исследований показал, что только Зомета снижает риск скелетных осложнений (SRE). Установлено, что Зомета снижала уровень маркеров активности остеокластов (NTX) в моче на 70–80%, в то время как памидронат – только на 50% [8].

При назначении больным раком молочной железы, раком предстательной железы, раком легкого Зомета снижала количество SRE на 30% в месяц, увеличивала время до возникновения первого SRE на 83%, увеличивала на 35% время между первым и вторым костными осложнениями. В ряде исследований 3 фазы (036/037, 010, 1501, 039, 011) показана способность Зометы снижать риск развития костных осложнений: при раке молочной железы – на 41%, раке предстательной железы – на 36%, раке легкого – на 32%, раке почки – на 58%, раке мочевого пузыря – на 18%, других солидных опухолях – на 31% [11]. При раке почки с метастатическим поражением костей назначение Зометы увеличивало общую выживаемость на 131 день (11,5 мес. против 7,2 мес. у больных, не получавших Зомету; $p=0,104$).

D. Roodman суммировал данные по активности Зометы при костных метастазах различных злокачественных опухолей [2]. В этих исследованиях показано, что при костных метастазах рака предстательной железы, легкого и множественной миеломе у ответивших на лечение пациентов достоверно снижается частота осложнений SRE, и наступают они позже. Кроме того, отмечено снижение показателей смертности, связанной с поражением скелета.

По современным представлениям лечение Зометой должно проводиться длительно, показаниями к отмене препарата могут быть выраженная токсичность или резкое ухудшение общего состояния пациента, когда продолжение терапии Зометой невозможно или нецелесообразно.

Заключение

Современные возможности лечения больных с костными метастазами злокачественных опухолей существенно расширились с внедрением в клиническую практику бисфосфонатов. Зомета – внутривенный азотсодержащий бисфосфонат третьего поколения – является наиболее эффективным препаратом этой группы с доказанной активностью при всех типах метастазов (литические, бластические, смешанные), гиперкальциемии, связанной с опу-

холью, остеопорозе. В экспериментальных и клинических исследованиях показана способность Зометы непосредственно подавлять опухолевый рост *in vitro* и *in vivo*, индуцировать апоптоз, подавлять ангиогенез в опухолях.

У больных с поражением костей метастазами Зомета снижает частоту костных осложнений при множественной миеломе и раке молочной железы на 54%, при гормонорезистентном раке предстательной железы – на 50%, при раке легкого – на 30%. Одновременно Зомета увеличивает время до возникновения первого SRE на 80%, а время между первым и вторым SRE – на 30%.

Препарат следует назначать сразу после обнаружения костных метастазов и применять длительно, при необходимости в сочетании с другими видами лечения (химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия). Внедрение в клиническую практику мониторинга маркеров костной резорбции (NTX, костная щелочная фосфатаза), которые снижаются или нормализуются при достижении клинического эффекта, могут быть использованы для индивидуального планирования терапии Зометой, прогноза ответа на лечение и оценки эффективности лечения. В настоящее время продолжают клинические исследования для оценки возможности применения Зометы для предотвращения развития метастазов в кости раннего рака молочной, предстательной желез и средства профилактики развития остеопении при проведении гормонального лечения (ингибиторы ароматазы, андрогенная блокада) у этих больных.

На основании результатов проведенных исследований бисфосфонаты, в том числе Зомета – наиболее активный препарат этой группы, рекомендованы в США и европейских странах как обязательный компонент комплексного лечения метастазов в кости при раке молочной железы и раке предстательной железы, легкого, почки, множественной миеломы и других солидных опухолей, а также для коррекции нарушений минерального обмена у онкологических больных: остеопороза и гиперкальциемии, ассоциированной с опухолью.

Список литературы

1. Braun J.E., Thomson C., Ellis S et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease // *Br.J. Cancer.* - 2003. - Vol. 89. - P. 2031-2037.
2. Brufsky A., Bundred N., Coleman K. An integrated analysis of Zoledronic acid (ZA) for prevention of aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (LET) // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2006. - Vol.100. - P. 165-174.
3. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // *Clin.Cancer Res.* - 2006. - Vol. 12. - P. 6243-6249.
4. Coleman R.E. Potential use of bisphosphonates in the prevention of metastasis in early-stage breast cancer // *Clin.Breast Cancer.* - 2007. - Vol. 7. - P. 29-35.
5. Coleman R.E. The clinical use of bone resorption markers in malignant bone diseases // *Cancer.* - 2002. - Vol. 94. - P. 2521-2533.

6. Guise T. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases // *Cancer suppl.* - 2000. - Vol. 88. - №12. - P. 2892-2898.

7. Harvey M.A., L.von Reyn Cream Biology of bone Metastases: Causes and Consequences // *J.Clin.Breast Cancer.* - 2007. - Vol. 7. - P. 7-3.

8. Roodman D.G. Mechanism of bone metastases // *N.Eng.J.Medicine.* - 2004. - Vol. 350. - P. 1655-1664.

9. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmodyian S. et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial // *J.Clin.Oncol.* - 2003. - Vol. 21. - P. 3150-3157.

10. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan et al. // Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion // *Cancer.* - 2004. - Vol. 100. - P. 36-43.

11. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma // *J.Nat.Cancer Inst.* - 2002. - Vol. 94. - P. 1458-1468.

12. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer // *J.Nat.Cancer Inst.* - 2004. - Vol. 96. - P. 879-882.