

Клинические рекомендации

Метастатическое поражение костей при злокачественных новообразованиях

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C79.5**
M84.4, M90.7, M87.1
G95.2, E83.5

Взрослые

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»**
- **Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	Ошибка! Закладка не определена.
Термины и определения.....	5
1.Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	
.....	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7	
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2.Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	10
2.5 Иные диагностические исследования	14
3.Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	14
3.1 Лекарственное <u>лечение</u> :	
3.1.1. Бисфосфонаты	16
3.1.2. Моноклональные антитела (Деносумаб)	17
3.1.3. Особые состояния.	18
3.1.3.1. Остеонекроз челюсти.....	18
3.1.3.2. Гиперкальциемия	21
3.2. Хирургическое лечение.	21

3.2.1 Рекомендации по использованию хирургических опций при метастатическом поражении длинных костей.....	21
3.2.2 Рекомендации по хирургическому лечению пациентов с метастатическим поражением позвоночника.....	23
3.3. Лучевая терапия	26
3.3.1 Дистанционная лучевая терапия	26
3.3.2 Радионуклидная терапия	28
3.4. Иное лечение	30
4.Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	30
5.Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	30
6.Организация оказания медицинской помощи	30
7.Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	36
Критерии оценки качества медицинской помощи	36
Список литературы.....	36
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	46
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	50
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	53
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	56
Приложение В. Информация для пациента	57
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросы и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	58

Список сокращений

ЗНО – злокачественное новообразование

ОМА – остеомодифицирующие агенты

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ –компьютерная томография

РМЖ – рак молочной железы

РПЖ – рак предстательной железы

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

РНТ – радионуклидная терапия

ЛТ – лучевая терапия

ХТ - химиотерапия

РЩЖ - рак щитовидной железы

SBRT – стереотаксическая лучевая терапия (Stereotactic body radiation therapy)

RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа β (receptor activator nuclear factor)

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

КО - костные осложнения

ОНЧ – остеонекроз челюсти

ОФЭКТ-КТ - однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

RECIST – критерии рентгенологической оценки эффективности противоопухолевого лечения при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

PERCIST - метод оценки эффективности лечения путем анализа метаболических изменений опухолевой ткани (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors)

Термины и определения

- **Метастазы в кости (в костях)** – отдаленные очаги злокачественной опухоли в костной ткани различной локализации.
- **Скелетные осложнения (скелетные события)** – состояния, обусловленные прогрессированием метастатического процесса в костях: патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия.
- **Патологический перелом** - перелом, произошедший под воздействием незначительной травмирующей силы или физиологических нагрузок на кость, измененную на фоне болезни (перелом кости в зоне патологической перестройки кости - например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, остеопороза).
- **Гиперкальциемия** – состояние, характеризующееся выраженным повышением концентрации кальция в сыворотке крови, приводящее к электролитным нарушениям, гиперкальциурии, нарушению функции почек.
- **Бисфосфонаты** – группа препаратов, по химической структуре сходных с пирифосфатом костной ткани, основным механизмом действия которых является влияние на апоптоз остеокластов.
- **Остеомодифицирующие агенты (ОМА)** – группа препаратов, основным механизмом действия которых является подавление костной резорбции, используются в онкологии у пациентов для профилактики и лечения костных осложнений.
- **Антирезорбтивная терапия** – лекарственная терапия, направленная на изменение костного метabolизма и снижение процессов потери костной ткани

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Метастазирование в кости осуществляется гематогенным путем: при попадании в костную ткань опухолевых клеток происходит их колонизация при участии факторов костной микросреды с образованием опухолевых очагов.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Процесс **метастазирования** опухоли чрезвычайно сложен и изучен лишь частично.

В образовании метастатического очага в костной ткани участвуют как диссеминированные опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобlastы, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Продуцируемые опухолевыми клетками цитокины и факторы роста стимулируют остеобласты на выработку белка-лигандя активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK-L). Соединение RANK-L с рецепторами RANK на поверхности еще незрелых остеокластов ведет к их созреванию, активации и резорбции костной ткани. В то же время, в процессе рассасывания кости высвобождаются другие биологически активные вещества (факторы роста: тромбоцитарный инсулиноподобный, прохондрогенный, эпидермальный и др.), которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию самих опухолевых клеток. Таким образом, создается самоподдерживающийся порочный круг костной резорбции [1-4].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при РМЖ (70%), РПЖ (85%), раке легкого (40%) и раке почки (40%), а также остеодеструктивный процесс при множественной миеломе до 95%. [5].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Метастатическое поражение костей кодируется согласно МКБ-10 как распространенный процесс при конкретной онкологической нозологии (класс C00-97).

C79.5 Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга
(данную кодировку возможно использовать в случае метастатического поражения костей без выявленного первичного опухолевого очага)

Поскольку в данных рекомендациях речь идёт о патологии, встречающейся при разных онкологических заболеваниях, то у больных, помимо кода основного заболевания (C00-C97) могут быть выставлены дополнительные коды в соответствии с развивающимся костным осложнением (КО):

M84.4 – Перелом патологический;

M90.7 - Переломы костей при новообразованиях;

M87.1 – Лекарственный остеонекроз челюсти;

G95.2 - Сдавление спинного мозга;

E83.5 – Нарушение обмена кальция.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют 3 типа метастазов в костной ткани: остеолитические, остеобластические и смешанные:

- *остеолитические метастазы* характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Этот тип характеризуется наибольшей частотой патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке щитовидной железы, РМЖ. Разрушение костной ткани по большей части обусловлено активностью остеокластов и не является прямым воздействием опухоли;
- *остеобластические (склеротические) метастазы* характеризуются патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани может быть выше нормальных значений. Чаще всего встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого.
- *смешанные метастазы* характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов, или наличием в

метастазе, как участков разряжения костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке и др.

Анализ результатов биопсийного материала показал, что не бывает полностью остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут параллельно в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

Оценка степени тяжести НЯ, связанных с поражением костной ткани проводится с помощью стандартной шкалы оценки выраженности нежелательных явлений СТСАЕ, версия 5. Описание некоторых НЯ на основе данной шкалы представлено в Приложении Г1.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Метастазы наиболее часто поражают осевой скелет (позвоночник, кости таза). Поражение костей у онкологических пациентов может протекать бессимптомно. Наиболее характерной жалобой пациентов с поражением скелета является боль. Болевой синдром характеризуется хроническим течением с нарастанием выраженности и устойчивостью к стандартным методам лечения. При прогрессировании процесса может возникать необходимость в ЛТ или хирургическом вмешательстве (скелетные события/осложнения). К скелетным осложнениям также относят патологический перелом, компрессию спинного мозга и гиперкальциемию, хотя гиперкальциемия может иметь парапеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях. Как правило, костные осложнения связаны с потерей мобильности и социального функционирования больного, ведут к снижению качества жизни и уменьшению ее продолжительности [1,4-6].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с подозрением на поражение костей при злокачественном новообразовании рекомендуется сбор анамнеза и жалоб, включая вид и длительность предшествующей противоопухолевой терапии, переломы в анамнезе, нарушения обмена кальция, наследственную патологию костей [1,5,7].

Уровень убедительности рекомендации С; уровень достоверности доказательств IV.

Комментарии: Степень выраженности боли оценивается по шкале NCI CTCAE ver. 5.0 (Приложение Г1). Важна клиническая оценка болевого синдрома: его интенсивность, связь с нагрузкой или вертикализацией, наличие ночной боли, боли в покое.

Наряду с критериями CTCAE для оценки интенсивности болевого синдрома, помимо 3х-балльной шкалы, также можно использовать 4х бальную вербальную описательную шкалу (ВОШ) (Watkins R.G. et al, 1967) или визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) (Приложение Г2).

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с установленным диагнозом поражения костей при ЗНО или с подозрением на него на врачебном приеме рекомендуется оценка общего состояния, измерение роста и веса с определением индекса массы тела (ИМТ), проведение визуального осмотра, пальпаторного и перкуторного исследования костно-мышечной системы [1,7,8].

Уровень убедительности рекомендации С; уровень достоверности доказательств IV.

Комментарии: общий физикальный осмотр предполагает оценку общего состояния пациента по шкале ECOG (Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака) – (Приложение Г3).

При физикальном осмотре оценивают:

- целостность костных структур,

- симметричность парных костных структур,
- топическую локализацию боли (особенно в области позвоночника),
- наличие патологических симптомов в области костных структур (отек, гиперемия кожи, болезненность и т.п.).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Лабораторные тесты **не используются** для диагностики патологических изменений костей. При метастазах в костях может наблюдаться, но не является диагностическим критерием, увеличение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови за счет активизации остеобластов и повышение уровня кальция в сыворотке крови [1,6,7].

Комментарии: При метастатическом поражении костей может повышаться уровень онкомаркеров, характерных для первичной опухоли: ПСА при РПЖ, тиреоглобулин при дифференцированном раке щитовидной железы, кальцитонин при медуллярном раке щитовидной железы и т.д. Тесты на эти маркеры могут быть полезны при дифференциальной диагностике поражения костей.

Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств – I.

- В случае назначения антирезорбтивной терапии рекомендуется определять уровень креатинина и кальция перед каждым введением препарата [1,7].

Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств – I.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Общие положения:

Для диагностики метастатического поражения скелета используются радионуклидные, рентгенологические методы исследования, МРТ и их комбинации.

Диагноз «метастазы в костях» может быть установлен только при помощи рентгеновских методов исследования либо МРТ. Эти же методы являются приоритетными в плане оценки эффективности противоопухолевого лечения.

Рекомендуется в динамике использовать тот же метод визуального контроля за метастатическими очагами, который был применен при первоначальной диагностике.

Оптимальный интервал для обследования костной системы составляет 3-6 месяцев, однако, интервалы могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации: каждые 2-3 курса ХТ, контроль после хирургического пособия, ЛТ, РНТ.

- Всем пациентам с ЗНО при подозрении на метастатическое поражение костей рекомендуется выполнение **остеосцинтиграфии** [1,6-10].

Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.

- При обнаружении очагов гипераккумуляции РФЛП рекомендовано выполнение ОФЭКТ-КТ, рентгенографии, КТ или МРТ указанных зон [1,7,10-13].

Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.

- Использование остеосцинтиграфии для оценки ответа на лечение во время проведения терапии не рекомендуется в связи со сложностью интерпретации результатов [1,7,11,13-18].

Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II.

Комментарий: Остеосцинтиграфия – скрининговый метод диагностики метастазов в скелете, позволяющий обнаружить их зачастую до появления рентгенологических изменений. При сцинтиграфии используются остеотропные РФЛП, на основе производных фосфоновых кислот, меченные радиоактивным изотопом технеция (^{99m}Tc). Накопление РФЛП в участках с повышенной остеобластической активностью позволяет визуализировать метастазы как «горячие очаги». Метод обладает высокой чувствительностью в отношении бластических и смешанных очагов, но низкой специфичностью [10-12,14-17]. ОФЭКТ-КТ (однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) является дополнением к остеосцинтиграфии, обладает большей чувствительностью и специфичностью, позволяет оценить структурные изменения в патологических очагах и дифференцировать опухолевый и неопухолевый процесс [11-13].

- ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ **применяется** для оценки распространенности опухолей, характеризующихся высоким метаболизмом глюкозы, таких как, РМЖ, рак легкого, рак щитовидной железы, меланома, саркомы, опухоли головы и шеи, рак пищевода, поджелудочной железы, рак шейки матки и др.
- При раке предстательной железы, раке почки, гепатоцеллюлярном раке ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для выявления метастатических очагов **не применяется** [11,17-24].

Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.

- ПЭТ-КТ с **18F-ФДГ**, а также ОФЭКТ-КТ с туморотропным РФЛП в ряде случаев может использоваться для оценки динамики костных метастазов на фоне проводимого лечения. При этом для оценки ответа опухоли на лечение должны применяться критерии PERCIST [23-31].

Уровень достоверности доказательств II, Уровень убедительности рекомендаций В.

- При наличии локальных проявлений патологического процесса (синдром компрессии спинного мозга, локализованный болевой синдром, подозрение на патологический перелом), первичным методом обследования служит КТ или МРТ, в некоторых случаях достаточно рентгенографии [7,17-19].

Уровень убедительности рекомендаций В; Уровень достоверности доказательств II.

- **Рентгенография** костей рекомендуется для выявления метастазов в трубчатых костях и выявления остеолитических метастазов в губчатых костях [1,8,14,16-17].
- **Рентгенография** костей не рекомендуется для оценки эффективности лекарственного лечения, за исключением метастазов в трубчатых костях [14,18-19,28-29].

Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II.

Комментарий: Рентгенография – малочувствительный метод, поскольку способен распознать деструктивное поражение губчатой кости при размере очага >1 см в диаметре в сочетании с потерей не менее 50% минеральной плотности. Около 20% видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4-6 месяцев. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм.

- **КТ (предпочтительно с внутривенным контрастированием)** проводится как для первичной диагностики МТС в костях, так и для оценки эффективности лечения [1,7-8, 17-19, 28-29, 31].

Примечание: применение контрастного усиления при проведении КТ-исследования обусловлено в большей степени необходимостью комплексного обследования пациента с диссеминированным процессом: для обнаружения и/или динамической оценки висцеральных метастатических очагов.

- **КТ** используется для навигации при проведении биопсии опухолевых очагов в костях [32-33].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств II.

- МРТ рекомендуется для выявления метастазов в костях и оценки динамики в процессе лечения. Также МРТ показана для визуализации рентген-негативных очагов [1,7,8,17-18,25,28].
- МРТ рекомендуется всем пациентам с подозрением на компрессию спинного мозга [1,7,8,17].

Уровень убедительности рекомендаций А; Уровень достоверности доказательств II.

Особые указания:

Кость – единственный орган, для оценки метастатического поражения которого имеются отдельные критерии ответа на лечение, основанные на характере восстановления и разрушения кости, а не на изменении объема опухоли. Оценить реакцию на лечение довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3-6 месяцев, а для полного созревания требуется около года.

Метастатические очаги в костях являются неизмеряемыми по критериям RECIST 1.1. Измеряемым очагом может считаться внекостный мягкотканый компонент. При множественном поражении скелета в динамике целесообразно оценивать изменения метастатических очагов, расположенных в клинически значимых зонах: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедренной кости. Другие участки скелета не требуют частого динамического контроля.

Изотопные методы не могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения. Сцинтиграфия скелета отображает реакцию костной ткани на наличие в ней активного метаболического процесса, в том числе репаративного. В ряде случаев появление новых метаболически активных очагов в костях не связано с прогрессированием, а может быть проявлением феномена «вспышки» после начала эффективной противоопухолевой терапии; кроме того, неспецифические изменения костей, вызванные дегенеративными процессами или травмой, иногда ошибочно принимаются за прогрессирование из-за появления новых «горячих очагов».

Появление рентгенологических признаков остеосклероза литеических метастазов следует расценивать как положительную динамику. Выявление новых остеосклеротических участков также не должно классифицироваться как прогрессирование, поскольку склероз в области, которая ранее была «нормальной», может означать репарацию очага поражения, который присутствовал вначале лечения и был рентген-негативным. Прогрессированием костных метастазов следует считать

появление нескольких новых или явный рост имеющихся остеолитических очагов при рентгенологическом методе исследования или МРТ или появление мягкотканного внекостного компонента [1,14-18,26-30].

2.5 Иные диагностические исследования

Биопсия кости

- Биопсия опухолевого поражения кости под контролем КТ с последующим патоморфологическим исследованием рекомендуется при поражении костей и отсутствии изменений в других органах, а также при сомнительных результатах визуализации [32,33].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств II.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.

Лечение пациентов с метастазами в костях должно быть комплексным, включающим противоопухолевую терапию и использование ОМА. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют ЛТ, хирургические пособия. При этом антирезорбтивная терапия проводится параллельно с ЛТ, ХТ, радионуклидной терапией (РНТ).

3.1 Лекарственное лечение.

В качестве остеомодифицирующей терапии при метастатическом поражении костей используются препараты из группы бисфосфонатов или деносумаб** [1,7,17,34].

- Рассмотреть вопрос о назначении ОМА необходимо в каждом клиническом случае сразу по факту выявления метастазов в кости и учитывать необходимость их применения на протяжении всего заболевания [1,7].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств III.

- Пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ при наличии метастазов в костях рекомендуется начинать терапию бисфосфонатами или деносумабом** независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики [1,7].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств I.

- У пациентов с метастатическим поражением костей при других солидных опухолях, терапию ОМА (бисфосфонатами или деносумабом**) рекомендуется проводить при ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев, а также в том случае, если симптомы, обусловленные метастазами в костях, являются клинически значимыми [1,7].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств I.

- Длительность остеомодифицирующей терапии определяется индивидуально. Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано [1,7].

Уровень убедительности рекомендаций Д. Уровень достоверности доказательств V.

- У больных со стабилизацией состояния костных очагов на фоне применения золедроновой кислоты** каждые 4 недели на протяжении 3-6 месяцев, возможен переход на применение этого препарата каждые 12 недель [1,7, 35].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств I.

- Удлинение интервалов между введениями деносумаба не рекомендуется [1,7,36].

Уровень убедительности рекомендаций Д. Уровень достоверности доказательств III.

- У пациентов (как правило, при олигометастазах) при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса терапию бисфосфонатами можно приостановить через 2 года применения [1,7].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств II.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ

3.1.1. БИСФОСФОНАТЫ

- Рекомендуемые лекарственные препараты и режимы применения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы применения бисфосфонатов при метастатическом поражении костей.

Препарат	Доза и режим введения
Золедроновая кислота**	Внутривенная инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин. каждые 4

	недели После 3-6 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 недели
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	Внутрь 50 мг/сут длительно. Таблетку принимать за 30 мин до приема пищи с 200 мл чистой воды. Не принимать горизонтальное положение в течение 1 часа после приема.

*Комментарии: Бисфосфонаты – это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса. Они нарушают адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляют их миграцию, инвазию, а также, активируют естественную гибель остеокластов – апоптоз [3]. Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При метастазах в кости рака молочной железы было доказано преимущество парентеральных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений. Максимальной активностью среди бисфосфонатов по данным непрямого сравнения обладает золедроновая кислота**[37-39].*

К основным побочным явлениям внутривенных бисфосфонатов относятся острофазовые реакции (гипертермия, артралгия или миалгия), которые, как правило, исчезают спустя 2-3 дня после введения и/или при приеме нестероидных противовоспалительных средств. Отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность, ОНЧ) крайне редки. В процессе лечения рекомендован контроль уровня креатинина перед каждым введением препарата. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек возможна корректировка дозы (табл. 2), или перевод на терапию деносумабом.

*Таблица 2. Принципы коррекции дозы золедроновой кислоты** в зависимости от клиренса креатинина [1].*

Исходное значение клиренса креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты**
>60	4 мг (5 мл концентрат)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрат)

40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

3.1.2. МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (ДЕНОСУМАБ)

- Деносумаб** применяют в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели подкожно в область бедра, плеча или живота.

*Комментарии: По данным рандомизированных исследований деносумаб** имеет преимущество по сравнению с золедроновой кислотой** при всех типах опухолей в снижении риска развития костных осложнений на 17%, а также более значимо купирует болевой синдром [40-44].*

- Деносумаб** представляется предпочтительным для следующих пациентов[1]:
 - с нарушением функции почек;
 - с существующей угрозой патологического перелома;
 - при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых костных осложнений, усугубление болевого синдрома, появление новых метастазов);
 - при сохраняющейся гиперкальциемии на фоне в/в применения бисфосфонатов;
 - при отсутствии адекватного венозного доступа.

Уровень убедительности рекомендаций D, Уровень достоверности доказательств III.

- В случае невозможности продолжения начатого лечения деносумабом**, пациента следует перевести на терапию бисфосфонатами, чтобы избежать потенциальный риск перелома вследствие восстановительного остеолиза [45-46].

Уровень убедительности рекомендаций B, уровень достоверности доказательств III.

*Комментарии: Деносумаб**, является функциональным аналогом естественного белка остеопротегерина, представляет собой человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANK-лиганду. Он подавляет созревание остеокластов, снижает их количество, тормозя тем самым процесс резорбции кости. Деносумаб** обладает благоприятным профилем безопасности при длительном применении, не имеет реакций острой фазы и нефротоксичности. Частота ОНЧ сопоставима с бисфосфонатами. Деносумаб** не накапливается в костной ткани, обладает обратимым эффектом, поэтому отмена терапии ведет к быстрому*

прекращению антирезорбтивного действия. Исходя из этого, удлинение интервалов между введениями не рекомендуется.

3.1.3. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ

3.1.3.1. Остеонекроз челюсти

В онкологической практике существует риск развития редкого, однако, весьма серьезного осложнения со стороны костной ткани — лекарственного (препарат-ассоциированного) остеонекроза челюсти (ОНЧ). Более чем в 70% описанных случаев ОНЧ поражается нижняя челюсть. Как правило, провоцирующим фактором является экстракция зуба (в 65%)[17]. Риск возникновения ОНЧ прямо пропорционален длительности терапии ОМА.

Диагноз «препарат-ассоциированный ОНЧ» устанавливается на основания наличия следующих трёх критериев:

- Проводимое или завершившееся лечение с использованием антирезорбтивных препаратов или их комбинаций с иммуномодуляторами или антиангиогенными препаратами;
- Наличие обнаженной костной ткани, которая может быть прозондирована через вне- и внутриротовые свищевые ходы в челюстно-лицевой области, на протяжении 8 и более недель;
- Отсутствие лучевой терапии на область лицевого скелета и метастатического поражения челюстей [47-50].

Комментарий. Спектр препаратов, способствующих развитию остеонекрозов лицевого черепа довольно широк. В первую очередь, это антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб, ромосорумаб) и антиангиогенные препараты (бевацизумаб, афлиберцепт). Этиология ОНЧ объясняется многофакторной гипотезой, включающей ингибирование ремоделирования костной ткани, воспаление, инфицирование, замедление ангиогенеза, а также дисфункцией иммунной системы и генетической предрасположенностью. Частота ОНЧ у пациентов, получающих золедроновую кислоту и деносумаб, схожа и составляет примерно 1–2% за год лечения; также имеются данные о возрастании риска ОНЧ при совместном применении ОМА и антиангиогенных препаратов.

- Перед назначением ОМА всем пациентам рекомендована санация полости рта и информирование пациента о первичных симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а

также зубы с неудовлетворительным прогнозом, подлежат удалению. Противопоказана установка имплантатов [1,7,17,49].

Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.

Комментарии: В процессе терапии деносумабом или золедроновой кислотой важно мотивировать пациента на поддержание стоматологического здоровья: следует соблюдать тщательную гигиену полости рта и избегать инвазивных стоматологических процедур, показано посещение стоматолога не реже 2 раз в год и незамедлительное обращение при появлении жалоб. При необходимости стоматологических вмешательств, например, экстракции зуба, рекомендовано приостановить антирезорбтивное лечение, выполнить процедуру на фоне антибактериальной терапии, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.

- Для диагностики ОНЧ рекомендуется применять спирально-конусную КТ. Возможно также выполнение ортопантомографии [49].

Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.

- При отсутствии признаков некроза кости, но при наличии неспецифических изменений в челюстно-лицевой области (боль в ротовой полости, пазухах, припухлость, отек, нарушение чувствительности, расшатывание зубов), не объяснимых одонтогенными причинами, выставляется диагноз препарата-ассоциированного ОНЧ стадии 0. Пациенту показано незамедлительное направление к стоматологу для проведения консервативной терапии, направленной на предупреждение вторичного инфицирования и торможения остеонекротического процесса [49].

Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.

- В случае развившегося ОНЧ (Стадия I и выше) терапию любыми ОМА целесообразно отменить (исключение - случаи тяжелой гиперкальциемии), хотя убедительных данных об усугублении течения ОНЧ на фоне продолжения антирезорбтивной терапии нет [1,7,47,49].

- Критерием временного излечения препарата-ассоциированного ОНЧ служит переход пациентов в стадию 0 – без видимого обнажения костной ткани [49].

Уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств III.

Комментарии: решение о продолжении антирезорбтивного лечения у пациентов с препарат-ассоциированным ОНЧ 0 стадии принимается мультидисциплинарным консилиумом. Консенсус профессиональных стоматологических сообществ по-прежнему не достигнут, однако отмечен приоритет продолжения противоопухолевого (антирезорбтивного) лечения.

В настоящее время также нет единого мнения о необходимости «каникул» в терапии ОМА в связи с тем, что потенциальные риски развития костных осложнений могут перевесить риски ОНЧ. Рекомендуется дифференцировано подходить к отмене данных препаратов у онкологических пациентов.

3.1.3.2. Гиперкальциемия

В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция в сыворотке крови выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л.

Гиперкальциемия является жизнеугрожающим осложнением, как правило, встречается при распространенных формах болезни, однако, в ряде случаев может иметь парапарапластическое происхождение и наблюдаться при отсутствии метастазов в костях [1,7,51-55]. Степени тяжести гиперкальциемии указаны в Приложении Г1.

- Для купирования гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, **рекомендовано** применение золедроновой кислоты** 4 мг в виде внутривенной инфузии [17,51-52,54].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств II.

- В случае рефрактерной гиперкальциемии (определяется как уровень кальция более 3,1 ммоль/л, сохраняющийся через 7–30 дней после введения бисфосфонатов) рекомендован деносумаб** 120 мг п/к каждые 4 недели с дополнительным введением в 8 и 15 дни первого цикла терапии [55].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств II.

Комментарии: Симптомы гиперкальциемии неспецифичны: слабость, сухость во рту, жажда, полиурия, тошнота, рвота. Электролитные нарушения приводят к почечной недостаточности, прогрессирующей дегидратации, вплоть до комы. Терапия этого осложнения должна проводиться с привлечением специалистов по интенсивной терапии под контролем электролитного баланса, с применением водной нагрузки, диуретиков и кортикоステроидов.

3.2. Хирургическое лечение.

Ортопедические вмешательства при метастатическом поражении скелета, как правило, носят паллиативный характер и нацелены на улучшение качества жизни – на поддержание и улучшение функциональности и мобильности пациента, снижение интенсивности болевого синдрома, устранение симптомов компрессии спинного мозга и нестабильности. [1,56,57]

Учитывая большую вариативность методов и объемов хирургического пособия, необходимо помнить о принципе оптимальной достаточности объема вмешательства, основной целью которого являются фиксация перелома (или его предотвращение) и уменьшение степени выраженности болевого или компрессионного синдрома. Профилактическая стабилизация кости в случае угрозы возникновения патологического перелома предпочтительнее того же объема хирургического лечения после возникновения перелома за счет лучшего функционального статуса пациента.

Объем хирургического вмешательства определяется на основании морфологии опухоли, распространения поражения, функционального статуса пациента, клинико-рентгенологической картины с использованием прогностических шкал и программ определения объема хирургического лечения, в ряде случаев, показания и объем хирургического лечения определяются индивидуально [58-61].

При патологических переломах трубчатых костей и клинических симптомах компрессии спинного мозга рекомендуется хирургическое вмешательство в срочном порядке.

3.2.1 Рекомендации по использованию хирургических опций при метастатическом поражении длинных костей.

Консервативная тактика лечения пациентов с метастатическим поражением длинных трубчатых костей включает комплекс мероприятий, таких как применение наружных методов фиксации (ортезы, брейсы, шины и т.п.) и соблюдение ортопедического режима, обезболивающая терапия, применение препаратов моделирования костной резорбции, паллиативную лучевую терапию и системное противоопухолевое лечение.

- Фармакотерапия болевого синдрома при метастатическом поражении длинных костей должна быть адекватной и ступенчатой (согласно клиническим рекомендациям лечения болевого синдрома) [57,59].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств II.

Комментарий: механизмы возникновения болевого синдрома при метастатическом поражении длинных костей разнообразны, следовательно, лечение боли должно учитывать механизм возникновения болевого синдрома и степень ее выраженности. Ступенчатое обезболивание предполагает поэтапное лечение болевого синдрома от использования стандартных нестероидных противовоспалительных препаратов, до назначения сильнодействующих и наркотических анальгетиков.

- При наличии патологического перелома трубчатой кости у пациента с предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев рекомендуется выполнение паллиативного пособия: погружного остеосинтеза (накостного или внутрикостного). [62-64]
- При выраженной литической деструкции рекомендуется дополнительное укрепление костным цементом.

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

Комментарий: При выборе метода фиксации необходимо ориентироваться на технические возможности лечебного учреждения и опыт оперирующего хирурга.

- При угрозе патологического перелома и неблагоприятном онкологическом прогнозе (предполагаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев) рекомендуется ограничиться внешней иммобилизацией (гипсовая лонгета или ортез) и консервативными методами лечения [60].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

- У пациентов умеренного или благоприятного онкологического прогноза (предполагаемая продолжительность жизни более 6 мес.) при наличии или угрозе патологического перелома (более 8 баллов по шкале Mirels) вследствие литической деструкции рекомендовано выполнение сегментарной резекции с эндопротезированием [65-68].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

Комментарий: удаление метастатической опухоли трубчатой кости с замещением эндопротезом предпочтительнее, так как данный объем позволяет снизить

риск продолженного роста опухоли в пораженном сегменте и развитие асептической нестабильности, также позволяет добиться хороших функциональных результатов на более длительный срок.

- У пациентов благоприятного прогноза, при низкой угрозе патологического перелома (менее 8 баллов по шкале Mirels), рекомендуется воздержаться от выполнения онкоортопедического пособия и ограничиться соблюдением ортопедического режима, внешней иммобилизацией на время проведения лекарственного и/или лучевого лечения [58-59,64].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

- При наличии противопоказаний к хирургическому лечению выполняется внешняя иммобилизация (гипсовая лонгета или ортез) [61,65].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

- При солитарном метастатическом поражении длинных костей показано выполнение сегментарной резекции с эндопротезированием [61,65,69].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

Комментарий: данная рекомендация в первую очередь касается пациентов с солитарным метастазом в кости опухолей, чувствительных к лекарственному лечению (РМЖ, лимфомы и др.). Показания для радикального оперативного лечения определяются на основе строгих критериев прогноза по данным онкоортопедических шкал. Удаление метастатического очага позволяет улучшить качество жизни больного за счет уменьшения болевого синдрома и симптомов нестабильности, в ряде случаев, увеличить продолжительность жизни. [1,34,56,65,69].

- При патологических переломах костей, не несущих опорной нагрузки, рекомендуется шинирование (ребро) или иммобилизация повязкой (ключица) [1,17,56-58,64].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств III.

3.2.2 Рекомендации по хирургическому лечению пациентов с метастатическим поражением позвоночника.

Принципиально хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением позвоночника подразделяется на два типа: паллиативные и радикальные операции.

Паллиативные операции направлены на улучшение качества жизни пациентов, при этом тотальное удаление опухоли не подразумевается. К подобным объемам

хирургического лечения относятся малоинвазивные стабилизирующие и декомпрессивно-стабилизирующие операции.

Радикальное хирургическое лечение при метастатическом поражении позвоночника направлено на тотальное удаление опухолевого очага с последующей комбинированной стабилизацией и реконструкцией дефектов; требует соблюдения строгих критериев и показано только пациентам благоприятного онкологического прогноза с солитарными метастазами в позвоночнике. К подобным объемам хирургического лечения относятся радикальные en-block резекции позвонков и спондилэктомии.

- Показаниями для проведения хирургического вмешательства при метастатическом поражении позвоночника являются болевой синдром, симптомы компрессии спинного мозга и нервных структур, симптомы нестабильности пораженного сегмента или угроза возникновения патологического перелома позвонка [70-73].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

Комментарий: Объем хирургического лечения определяют на основании:

- *морфологии первичной опухоли,*
- *онкологического прогноза,*
- *клинико-рентгенологической картины,*
- *соматического статуса пациента.*

Тип операции и хирургический доступ определяются исходя из локализации опухолевого процесса в позвонке, характера распространения поражения, взаимоотношения опухоли с нервыми и сосудистыми структурами.

- При угрозе развития или произошедшем патологическом переломе позвонка у пациентов с множественными метастазами, без клинической картины компрессии спинного мозга или нервных структур рекомендуется чрескожная вертебропластика (или чрескожная баллонная кифопластика) – восстановление опороспособности тела позвонка путем введения костного цемента на основе полиметилметакрилата в зону деструкции и стабилизации пораженного сегмента [17,70-71, 74-77].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств I.

- Вертебропластика показана для лечения болевого синдрома у пациентов с наличием литического или смешанного типа деструкции костной ткани в теле позвонка без признаков компрессии спинного мозга и снижением высоты тела позвонка не более чем на 1/3 в сагиттальной плоскости [70,75].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств I.

Комментарии:

В ряде случаев возможно проведение чрескожной вертебропластики, несмотря на наличие классических противопоказаний таких как снижение высоты тела позвонка более чем на 1/3 в сагиттальной плоскости и дефектах задней стенки. Общий клинический эффект в виде частичного или полного регресса болевого синдрома от исходного уровня наступает в 20.3 – 78.9% в течение первых 3 месяцев после операции и в 47-87% случаев через 6 месяцев после проведения вертебропластики/баллонной кифопластики.

- При наличии корешковых болей без признаков компрессии спинного мозга и угрозы патологического перелома позвонка рекомендуется радиочастотная термоабляция корешка/опухоли [1,17,34,78-79].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств III.

- При наличии болей без признаков компрессии спинного мозга или других крупных нервов стволов и без угрозы патологического перелома кости рекомендуется минимальноинвазивная пункционная чрескожная криоабляция под контролем лучевых методов исследования или радиочастотная термоабляция нервного корешка/опухоли [80-83].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств III.

Комментарии: минимальноинвазивная пункционная криоабляция показывает эффективное обезболивание в том числе при радиорезистентных опухолях. Не рекомендуется применять пункционную криоабляцию при вовлечении в опухоль кожи, стенки позвоночного канала, твердой оболочки головного мозга, стенки полого органа или магистрального артериального сосуда. После криоабляции нервных стволов вместе с купированием болевого синдрома возможно развитие неврологического дефицита в зоне пораженного нерва. В таких случаях необходимо предварительно выполнить локальную блокаду нервного ствола с оценкой приемлемости для пациента последующей функциональной потери.

- Пациентам с патологическими переломами позвонков и компрессией спинного мозга в дополнение к декомпрессивному этапу для предотвращения нарушения опорной функции позвоночника рекомендуется выполнять стабилизацию пораженного или оперируемого сегмента. Необходимость использования стабилизирующей конструкции определяется при помощи шкалы расчета степени нестабильности для пациентов с опухолевым заболеванием позвоночника (SINS – Spine Instability Neoplastic Score), а также объемом резекции заднего комплекса [84].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств I.

- При развитии симптомов компрессии спинного мозга с наличием или с угрозой патологического перелома позвонка по рентгенологическим данным рекомендуется декомпрессивная ламинэктомия с задней транспедикулярной стабилизацией, передняя декомпрессия спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия с эндопротезированием) [85-87].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств III.

Комментарий: декомпрессия спинного мозга показана не всем пациентам. Селекция пациентов для проведения хирургических вмешательств проводится по критериям шкалы ASA II [88].

- При развитии симптомов компрессии спинного мозга с неврологическим дефицитом, декомпрессивная операция проводится пациенту в течение 48-72 часов от появления неврологических симптомов. [71-73].

Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств I.

- Для снижения интраоперационной кровопотери при метастазах гиперваскулярных опухолей, целесообразно проведение селективной прямой ангиографии с последующей эмболизацией сосудов опухоли [89].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств I.

Комментарий: Четких показаний к проведению эмболизации сосудов для предотвращения интраоперационной кровопотери нет. Они определяются техническими возможностями учреждения, квалификацией врачей, использованием различных оперативных доступов, а также васкуляризацией самих опухолей: как правило, высоковаскуляризованными бывают метастазы опухолей рака почки, рака щитовидной железы, рака легкого.

- После выполнения хирургического вмешательства (операции эндопротезирования, остеосинтеза) всем пациентам рекомендовано применение остеомодифицирующей терапии на протяжении минимум одного года для снижения риска нестабильности эндопротеза [90-94].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств II.

Комментарий: Назначение бисфосфонатов или деносумаба сразу после онкологического эндопротезирования в течение первого года позволяют купировать остеопению/остеопороз развивающийся после операции, снизить риск ранней нестабильности эндопротеза. Предпочтительно использование золедроновой кислоты 4 мг или деносумаба 120 мг ежемесячно [95-97].

3.3 Лучевая терапия

3.3.1. Дистанционная лучевая терапия

- Лучевая терапия (ЛТ) **рекомендована** пациентам с наличием болевого синдрома, с признаками (или угрозой) компрессии спинного мозга, с угрозой патологического перелома [1,17,34,98-103].
- ЛТ проводится при солитарном или олигометастатическом (≤ 3 очагов) поражении скелета, независимо от наличия клинических проявлений в случае ожидаемой продолжительности жизни >6 месяцев [101-103].

Уровень убедительности рекомендаций В; уровень достоверности доказательств I.

Комментарий: Противоболевой эффект после ЛТ развивается у подавляющего большинства пациентов (70-80%) в весьма короткие сроки.

Выбор режима облучения и суммарной дозы определяется врачом-радиотерапевтом с учетом состояния пациента и его мобильности, а также распространенности метастатического процесса в костях.

- Малоподвижным пациентам с множественными костными очагами и наличием болевого синдрома **показано** однократное облучение наиболее болезненных зон в дозе 8 Гр, тогда как сохранным больным более предпочтительно проведение фракционированных курсов ЛТ: 24 Гр за 6 фракций, 25 Гр за 5 фракций, 30 Гр за 10 фракций, 26 Гр за 4 фракции [1,98,101-103].

Уровень убедительности рекомендаций I. Уровень достоверности доказательств А.

Комментарий: Облучение метастазов в костях в большинстве случаев носит сугубо паллиативный характер и не требует применения сложных технологий ЛТ. Конвенциональная ЛТ считается приемлемой опцией, особенно при ограниченной продолжительности жизни пациента и при его ограниченной мобильности. Эффективность лучевого воздействия была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и их мета-анализах: при использовании различных режимов облучения, как более пролонгированных (30 Гр за 10 фракций), так и более коротких (5-6 фракций по 4 Гр), в том числе однократного облучения в дозе 8 Гр.

Важно, что пациент должен быть информирован, во-первых, о возможном возврате болевого синдрома, во-вторых, о более высокой частоте повторных облучений того же очага после единичной фракции ЛТ [98,101,104].

Однократное облучение по эффективности эквивалентно фракционированным курсам, но более удобно и может быть предпочтительно для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. При этом убедительных данных, что облучение в дозе 8 Гр повышает риск патологического перелома, в настоящее время нет: он составляет около 3% как после однократного, так и после фракционированного облучения.

Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств I.

- Применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT) для облучения метастазов в позвонках **не рекомендовано**. [1,34,99,102].
- Проведение SBRT при множественном поражении костей **не рекомендуется** [1,98-100].

Уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств– I.

Комментарии: *На сегодняшний день нет убедительных данных о более высокой эффективности SBRT. Метод может применяться в клинических исследованиях. У пациентов со сдавлением спинного мозга SBRT должна применяться с большой осторожностью по причине отсутствия явной границы между опухолью и нормальной тканью, в частности, спинного мозга.*

Стандартные дозы однозначно не определены, наиболее часто применяются 16-24 Гр за 1 фракцию, 24 Гр за 2 фракции или 24-30 Гр за 3 фракции [102-103].

Уровень убедительности рекомендаций – В; уровень достоверности доказательств– I.

- Пациентам с наличием персистирующей или возвратной боли (срок – более 1 месяца) **рекомендуется** повторное облучение периферического костного очага вне зависимости от того, уменьшалась ли боль после первоначального курса ЛТ или нет [104].

Уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств I.

Систематические обзоры и мета-анализы демонстрируют эффективность повторного облучения (58%), без достоверных различий в ответе при использовании фракционированного или однократного облучения, но с более частыми ранними осложнениями после нескольких фракций ЛТ.

3.3.2. Радионуклидная терапия

В данном разделе собраны рекомендации по применению остеотропных РФП. Применение туморотропных РФП рассматривается в других рубриках, соответствующих конкретной нозологической форме.

Показания для проведения РНТ:

- Радионуклидная терапия **рекомендуется** в качестве паллиативного лечения пациентам с остеобластическими или смешанными метастазами в кости с болевым синдромом; при этом, применение остеотропных РФЛП (за исключением радия хлорида, ^{223}Ra) показано вне зависимости от исходной локализации первичной опухоли: условием является повышенное накопление диагностических РФЛП по данным остеосцинтиграфии.

Тактика лечения определяется индивидуально [17,105-108].

Уровень убедительности рекомендаций А. Уровень достоверности доказательств – I.

*Примечание: К остеотропным РФЛП, используемым в РФ, относятся стронция хлорид, $^{89}\text{Sr}^{**}$; самария оксабифор, ^{153}Sm ; радия хлорид $^{223}\text{Ra}^{**}$.*

Имеются данные о том, что помимо подавления болевого синдрома, остеотропные РФЛП позволяют достичь улучшения выживаемости. [105,109].

- При олигометастатическом поражении костной системы предпочтительнее провести локальную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [17,105-106,109].

Противопоказания к проведению РНТ [101,105]:

- Тяжелое общее состояние (статус по шкале Карновского 50 % и ниже);
- Прогноз продолжительности жизни менее 2 мес;
- Снижение функции костного мозга: Гемоглобин менее 90 г/л; Лейкоциты менее 3,5 тыс/мкл, Тромбоциты менее 100 тыс/мкл;
- Уровень трансаминаz >2 \times верхней границы норм;
- Клиренс креатинина <30 мл/мин;
- Синдром компрессии спинного мозга,
- Беременность и лактация.

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств III.

- Поражение костного мозга не является противопоказанием для этого лечения, если показатели крови позволяют его проведение [105,109].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств IV.

- Одновременное применение РНТ и цитостатической терапии не рекомендуется в связи с высоким риском миелотоксичности [105-107,109].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств III.

Примечание: применение РНТ сопряжено с отсроченным (через 3-5 недель после введения) снижением тромбоцитов и лейкоцитов.

- В случае возобновления болевого синдрома РНТ может проводиться многократно: минимальный интервал между курсами должен составлять 8 недель для Самария оксабифора, ^{153}Sm и 12 недель для Стронция хлорида, $^{89}\text{Sr}^{**}$.
- Разовые дозировки составляют для Самария оксабифора, ^{153}Sm от 0,5 до 1,5 мКи/кг массы тела, для Стронция хлорида $^{89}\text{Sr}^{**}$ - 150 МБк или 2 МБк/кг массы тела.
- Применение ОМА на фоне любых методов лучевой терапии является целесообразным и снижает риск костных осложнений [7,17,108-109].

Уровень убедительности рекомендаций В. Уровень достоверности доказательств IV.

- Сочетанное применение РНТ и ЛТ возможно (при остеобластических и смешанных метастазах), однако показания определяются индивидуально [109-111].

Уровень убедительности рекомендаций С. Уровень достоверности доказательств IV.

3.4. Иное лечение

- В качестве сопроводительной терапии всем пациентам, получающим ОМА, рекомендуется ежедневный прием кальция 1000–1500 мг внутрь + витамин D 800–1000 Ед на протяжении всего периода лечения ОМА. [1,7,17,112]

Уровень убедительности рекомендаций А, Уровень достоверности доказательств V.

- При наличии болевого синдрома необходимо назначение анальгетиков [7,34,112].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Методы реабилитации отсутствуют.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы профилактики отсутствуют.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической аprobации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «онкология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, установленных уполномоченным Федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-онкологом и иными врачами-специалистами в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы).

При подозрении или выявлении у пациента онкологического заболевания врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в центр амбулаторной онкологической помощи либо в первый онкологический кабинет, поликлиническое отделение онкологического диспансера (онкологической больницы) для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Консультация в центре амбулаторной онкологической помощи либо в первичном онкологическом кабинете, поликлиническом отделении онкологического диспансера (онкологической больницы) должна быть проведена не позднее 5 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (в случае отсутствия центра амбулаторной онкологической

помощи врач-онколог первичного онкологического кабинета или поликлинического отделения онкологического диспансера (онкологической больницы организует взятие биопсийного (операционного) материала, а также организует выполнение иных диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания).

В случае невозможности взятия в медицинской организации, в составе которой организован центр амбулаторной онкологической помощи (первичный онкологический кабинет, биопсийного (операционного) материала, проведения иных диагностических исследований пациент направляется лечащим врачом в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями.

Срок выполнения патологоанатомических исследований, необходимых для гистологической верификации злокачественных новообразований не должен превышать 15 рабочих дней с даты поступления биопсийного (операционного) материала в патологоанатомическое бюро (отделение).

Сроки проведения диагностических инструментальных и лабораторных исследований в случае подозрения на онкологическое заболевание не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

Диагноз онкологического заболевания устанавливается врачом-онкологом, а при злокачественных новообразованиях лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, входящих в рубрики МКБ-10 C81–C96, также врачом-гематологом.

Врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи (первичного онкологического кабинета) направляет пациента в онкологический диспансер (онкологическую больницу) или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, в том числе подведомственную федеральному органу исполнительной власти (далее – федеральная медицинская организация), для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания), определения тактики лечения, а также в случае наличия медицинских показаний для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

При онкологических заболеваниях, входящих в рубрики C37, C38, C40–C41, C45–C49, C58, D39, C62, C69–C70, C72, C74 МКБ-10, а также соответствующих кодам международной классификации болезней – онкология (МКБ-О), 3 издания 8936, 906-909,

8247/3, 8013/3, 8240/3, 8244/3, 8246/3, 8249/3 врач-онколог онкологического диспансера (онкологической больницы) или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения лечебной тактики организует проведение консультации или консилиума врачей, в том числе с применением телемедицинских технологий, в федеральных государственных бюджетных учреждениях, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации, оказывающих медицинскую помощь (далее в целях настоящего Порядка – национальные медицинские исследовательские центры).

В сложных клинических случаях для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза, включая распространенность онкологического процесса и стадию заболевания) в целях проведения оценки, интерпретации и описания результатов врач-онколог организует направление:

- цифровых изображений, полученных по результатам патоморфологических исследований, в патологоанатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центра) путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- цифровых изображений, полученных по результатам лучевых методов исследований, в дистанционный консультативный центр лучевой диагностики, путем информационного взаимодействия, в том числе с применением телемедицинских технологий при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой;
- биопсийного (операционного) материала для повторного проведения патоморфологических, имmunогистохимических, и молекулярно-генетических исследований: в патологоанатомическое бюро (отделение) четвертой группы (референс-центра), а также в молекулярно-генетические лаборатории для проведения молекулярно-генетических исследований.

Тактика лечения устанавливается консилиумом врачей, включающим врачей-онкологов, врача-радиотерапевта, врача-нейрохирурга (при опухолях нервной системы) медицинской организации, в составе которой имеются отделения хирургических методов лечения злокачественных новообразований, противоопухолевой лекарственной терапии, радиотерапии (далее – онкологический консилиум), в том числе онкологическим консилиумом, проведенным с применением телемедицинских технологий, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.

Диспансерное наблюдение врача-онколога за пациентом с выявленным

онкологическим заболеванием устанавливается и осуществляется в соответствии с порядком диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями.

С целью учета информация о впервые выявленном случае онкологического заболевания направляется в течение 3 рабочих дней врачом-онкологом медицинской организации, в которой установлен соответствующий диагноз, в онкологический диспансер или организацию субъекта Российской Федерации, исполняющую функцию регистрации пациентов с впервые выявленном злокачественным новообразованием, в том числе с применением единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь взросому населению при онкологических заболеваниях, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным положением об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Специализированная, за исключением высокотехнологичной, медицинская помощь в медицинских организациях, подведомственных федеральным органам исполнительной власти, оказывается по медицинским показаниям, предусмотренным пунктом 5 Порядка направления пациентов в медицинские организации и иные организации, подведомственные федеральным органам исполнительной власти, для оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи, предусмотренного в приложении к положению об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Сроки ожидания оказания специализированной (за исключением высокотехнологичной) медицинской помощи не должны превышать сроков, установленных в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утверждаемой Правительством Российской Федерации.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний для проведения медицинской реабилитации врач-онколог организует ее проведение в соответствии с порядком организации медицинской реабилитации взрослых.

При наличии у пациента с онкологическим заболеванием медицинских показаний к санаторно-курортному лечению врач-онколог организует его в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения.

Паллиативная медицинская помощь пациенту с онкологическими заболеваниями оказывается в соответствии с положением об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций,

организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья.

При подозрении и (или) выявлении у пациента онкологического заболевания в ходе оказания ему скорой медицинской помощи его переводят или направляют в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями, для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противоопухолевого лечения.

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме являются:

- 1) наличие осложнений онкологического заболевания, требующих оказания ему специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
- 2) наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, ЛТ, лекарственная терапия и т. д.) онкологического заболевания;

Показаниями для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются:

- 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- 2) наличие показаний к специализированному противоопухолевому лечению (хирургическое вмешательство, ЛТ, в том числе контактная, ДЛТ и другие виды ЛТ, лекарственная терапия и др.), требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показаниями к выписке пациента из медицинской организации являются:

- 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
- 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих

медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;

- 3) в случаях несоблюдения пациентом предписаний или правил внутреннего распорядка лечебно-профилактического учреждения, если это не угрожает жизни пациента и здоровью окружающих;
- 4) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи.

Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнена сцинтиграфия скелета/ОФЭКТ-КТ (при установлении диагноза)	Да/нет
2.	Выполнена рентгенография /КТ/МРТ	Да/нет
3.	Выполнен биохимический анализ крови с исследованием уровня креатинина	Да/нет
4.	Использованы средства сопроводительной терапии	Да/нет
5.	Проведена консультация стоматолога перед назначением остеомодифицирующих агентов	Да/нет
6.	Рекомендовано адекватное потребление кальция и витамина Д перед началом применения ОМА	Да/нет
7.	Проведен консилиум с участием хирурга, химиотерапевта, радиолога. Составлен план лечения	Да/нет
8.	Проведена оценка токсичности в процессе лекарственной терапии	Да/нет

Список литературы.

1	Багрова С. Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 40–54.
2	Ingangi V.,Minopoli M.,Ragone C.et al.Role of microenvironment on the fate of disseminating cancer stem cells. Front Oncol. 2019; 9: 82
3	D'Oronzo S.,Coleman R.,Brown J.,Silvestris F. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options: up-date on bone metastasis management. J Bone Oncol. 2019; 15: 004
4	Coleman RE, Brown JE, Holen I. Bone metastases. In: Clinical Oncology – 6th edition, Niederhuber J.E., Armitage J.O., Doroshaw JH, Kastan M.B. & Tepper JE. (eds) Chapter 51; 809-830, 2019, Elsevier, Churchill Livingstone: Philadelphia
5	Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6243s-6249s
6	von Moos R. Costa L.Gonzalez-Suarez E.et al.Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody.Cancer Treat Rev. 2019; 76: 57-67
7	Coleman R, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2020:S0923–7534(20)39995–6.
8	Bonakdarpour A., Reinus W.R., Khurana J.S. Editors. Diagnostic Imaging of Musculoskeletal Diseases. A Systematic Approach // Springer Science+Business Media, LLC. – 2010. – P.302-308
9	Galasko CS: The value of scintigraphy in malignant disease. Cancer Treat Rev 2:225-272, 1975
10	Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск, 2004. – С.280- 285
11	T Van den Wyngaert, K Strobel et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43:1723–1738
12	Рыжков А. Д., Крылов А. С., Ширяев С. В., Щипахина Я. А., Кочергина Н. В. Преимущество комбинированной офтэкт/кт в диагностике метастазов в костях. Медицинская радиология и радиационная безопасность Том 62 № 5 , 2017

13	O. Rager, René Nkoulou, Nadia Exquis, et al. Whole-Body SPECT/CT versus Planar Bone Scan with Targeted SPECT/CT for Metastatic Workup. <i>Biomed Res Int.</i> 2017;2017:7039406. doi: 10.1155/2017/7039406. Epub 2017 Jul 24.
14	Citrin D.L., Bessent R.G., Greig W.R. A comparison of the sensitivity and accuracy of the ^{99m} Tc-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases // <i>Clin Radiol.</i> — 1977. — Vol. 28. — P. 107-117
15	Vogel CL, Schoenfelder J, Shemano I et al. Worsening bone scan in the evaluationof antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> 1995; 13: 1123–1128. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.5.1123
16	Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. <i>J Nucl Med</i> 1988; 29: 1354–1359
17	Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. Bone metastases: an overview. <i>Oncol Rev.</i> 2017;11:321.
18	Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸ F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. <i>European Radiology</i> 2011; 21(12): 2604-2617. DOI: 10.1007/s00330-011-2221-4
19	Guidelines-Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation/On behalf of the EANM Physics Committee. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> /2010. Mar;37(3):662-71
20	Shie P., Cardarelli R., Brandon D., Erdman W., Abdulrahim N. Meta-analysis: Comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. <i>Clin Nucl Med.</i> 2008;33:97–101. DOI: 10.1097/RNU.0b013e31815f23b7
21	Broski S.M., Young J.R., Kendi A.T., Subramaniam R.M. Skeletal metastasis evaluation: value and impact of PET/computed tomography on diagnosis, management and prognosis. <i>PET Clin.</i> 2019; 14: 103-120
22	Chang MC, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Yang KT, Cheng KY, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. <i>Acad Radiol.</i> 2012 Mar;19(3):349-57. doi: 10.1016/j.acra.2011.10.018.
23	Umbehr M.H., Müntener M., Hany T., Sulser T., Bachmann L.M. The role of ¹⁸ F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer:

	a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2013 Jul;64(1):106-17. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04. 019
24	Love C, Din AS, Tomas MB, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. Radiographics. 2003;23:341-358.
25	Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Skeletal Radiol. 2019 Dec;48(12):1915-1924. doi: 10.1007/s00256-019-03230-z
26	Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J Clin Oncol. 1998;16:3375-3379.
27	Benabdallah N, Bernardini M, Bianciardi M, de Labriolle-Vaylet C, Franck D, Desbrée A. 223Ra-dichloride therapy of bone metastasis: optimization of SPECT images for quantification. EJNMMI Res. 2019;9:20.
28	Woolf D.K., Padhani A.R., Makris A. Assessing response to treatment of bone metastases from breast cancer: what should be the standard of care? Annals of Oncology 26: 1048–1057, 2015 DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdu558
29	Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell JE et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. Br J Cancer 2010; 102: 651–657
30	Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y. et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. Suppl 1. P. 122S–50S
31	Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. J Cancer 2010; 1:80-92.
32	Criscitiello, C., André, F., Thompson, A.M., De Laurentiis, M., Esposito, A., et al.. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: Clinical impact and future perspectives. Breast Cancer Res. 2014, 16, 205 doi: 10.1186/bcr3630
33	Veltri, A.; Bargellini, I.; Giorgi, L.; Almeida, P.A.M.S.; Akhan, O. CIRSE Guidelines on Percutaneous Needle Biopsy (PNB). Cardiovasc. Interv. Radiol. 2017, 40, 1501–1513. DOI: 10.1007/s00270-017-1658-5
34	NCCN Guidelines Version 2.20232- Adult Cancer Pain. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf

35	Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al: Effect of longer-Interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. JAMA 317:48, 2017
36	Mark Clemons et al. Two-year results of randomized trial comparing 4-versus 12-weekly bone-targeted agent use in patients with bone metastases (REaCT-BTA): Journal of Bone Oncology; Volume 30 , October 2021
37	Benjamin A.Gartrella , Robert Coleman, EleniEfsthathiouc , KarimFizazid Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options European Urology, Volume 68, Issue 5, November 2015, Pages 850-858
38	O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 10:CD003474, 2017
39	Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al: Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: A randomised, open label, non- inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 15:114, 2014
40	de Groot A.F.,Appelman-Dijkstra N.M.,van der Burg S.H.,Kroep J.R.The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors – a systematic review.Cancer Treat Rev. 2018; 62: 18-28
41	Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME: Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 39: 97, 2013
42	Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH: Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta- analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett 7:2014
43	Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al: Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: An analysis of 2017 data from patients with solid tumors. Support Care Cancer 22:679, 2014
44	Stopeck A.T.,Lipton A.,Body J.J.,et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.J Clin Oncol. 2010; 28: 5132-5139
45	Cummings S.R.,Ferrari S.,Eastell R.,et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. J Bone Miner Res. 2018; 33: 190-198
46	Athanasiou D. Anastasilakis, Polyzois Makras et al. Denosumab Discontinuation

	and the Rebound Phenomenon: A Narrative Review. <i>J. Clin . Med.</i> 2021, <i>10</i> (1), 152; https://doi.org/10.3390/
47	Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2018; <i>69</i> : 177–187
48	Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S: Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws. <i>Oral Maxillofac Surg Clin North Am</i> 27:489, 2015
49	Salvatore L. Ruggiero, Thomas B. Dodson, Tara Aghaloo, Eric R. Carlson, Brent B. Ward, Deepak Kademan, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update, <i>Journal of Oral and Maxillofacial Surgery</i> , Volume 80, Issue 5, 2022, Pages 920-943, ISSN 0278-2391
50	Boquete-Castro A, Gomez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, et al: Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. <i>Clin Oral Implants Res</i> 27: 367, 2016
51	Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2015;11:1779–88.
52	Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. <i>Ther Clin Risk Manag</i> 2015;11:1779–88
53	Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2012;7:1722–1729.
54	Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005; 352:373–379.
55	Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. <i>Eur J Cancer</i> 2015;51:1467–75.
56	Валиев, А.К. Хирургическое лечение метастатического поражения костей / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, М.Д. Алиев // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 112-116
57	В.М.Моисеенко. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Практическая онкология №1 (5), стр 36-37; 2001
58	Бухаров А.В, Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с

	метастазами в костях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020.Т.9. №3. С. 61-65.
59	Soeharno H, Povegliano L, Choong PF. Multimodal Treatment of Bone Metastasis-A Surgical Perspective. <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2018 Sep 7;9:518.
60	Szendorői M, Kiss J, Perlaky T, Antal I, Szalay K, Szendorői A. Change of paradigm in the surgical treatment of metastatic diseases of bone. Part I. Bony metastases of the extremities and pelvis. <i>Orv Hetil</i> . 2017 Oct;158(40):1563-1569
61	Siegel GW, Biermann JS, Calinescu AA, Spratt DE, Szerlip NJ. Surgical Approach to Bone Metastases. <i>Curr Osteoporos Rep</i> . 2018 Aug;16(4):512-518.
62	Spence GM, Dunning MT, Cannon SR, Briggs TW. The hazard of retrograde nailing in pathological fractures: three cases involving primary musculoskeletal malignancy. <i>Injury</i> (2002) 33:533–38.
63	Takaaki T, Imanishi J, Charoenlap C, Choong PFM. Intramedullary nailing has sufficient durability for metastatic femoral fractures. <i>World J Surg Oncol</i> . (2016) 14:80 10.1186.
64	Weiss KR, Bhumbra R, Biau DJ et al. Fixation of pathological humeral fractures by the cemented plate technique. <i>J Bone Joint Surg Br</i> 2011; 93: 1093-1097
65	Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Голубев П.В. Ортопедическое пособие при метастатическом поражении длинных костей. Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6. № С. 58.
66	Szczerba P, Guzik G, Bohatyrewicz A, Kotrych D. Bone Diaphysis Metastases, the Ways and Results of Surgical Treatment Saving the Joints. <i>Ortop Traumatol Rehabil</i> . 2019 Apr 30;21(2):107-115. doi: 10.5604/01.3001.0013.1914.
67	Tanaka A, Okamoto M, Kito M, Yoshimura Y, Aoki K, Suzuki S, Takazawa A, Takahashi J. Points of consideration when performing surgical procedures for proximal femoral bone metastasis. <i>J Orthop Sci</i> . 2020 Dec 28:S0949-2658(20)30351-1
68	Scolaro AJ, Lackman RD. Surgical management of metastatic long bone fracture: principles and techniques. <i>J Am Acad Orthop Surg</i> . (2014) 22:90–100.
69	Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с первичными и метастатическими опухолями бедренной и большеберцовой костей. Гений ортопедии. 2020. Т. 26. № 3. С. 347-352.
70	Алиев М.Д., Степанова А.М., Мусаев Э.Р., Валиев А.К., Гуторов С.Л.

	Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза. Сибирский онкологический журнал. 2015г. №3 С. 61-67.
71	Tsagozis P, Bauer HCF. Spinal metastasis with neurologic deficits. <i>Acta Orthop.</i> 2018 Apr;89(2):229-233.
72	Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M. Analysis of the Relationship Between the Epidural Spinal Cord Compression (ESCC) Scale and Paralysis Caused by Metastatic Spine Tumors. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> . 2018 Apr 15;43(8):E448-E455
73	Wang F, Zhang H, Yang L, Yang XG, Zhang HR, Li JK, Qiao RQ, Hu YC. Epidemiological Characteristics of 1196 Patients with Spinal Metastases: A Retrospective Study. <i>Orthop Surg.</i> 2019 Dec;11(6):1048-1053.
74	Валиев А.К., Соколовский А.В., Неред А.С., Мусаев Э.Р. Малоинвазивные хирургические технологии при поражениях позвоночника в онкогематологии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2013. Т. 6. № 2. С. 177-194.
75	C. Chewa,* , L. Craig b, R. Edwards a, J. Moss a, P.J. O'Dwyer Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review Clinical Radiology 66 (2011) 63e72
76	Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. <i>Ont Health Technol Assess Ser.</i> 2016; 16(11): 1-202
77	Rose, P.S. Minimally invasive treatment of spinal metastases: techniques / P.S. Rose, M.B. Dekutoski, M.J. Clarke // <i>Int. J. Surg. Oncol.</i> – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-6. Rose, P.S. Minimally invasive treatment of spinal metastases: techniques / P.S. Rose, M.B. Dekutoski, M.J. Clarke // <i>Int. J. Surg. Oncol.</i> – 2011. – Vol. 2011. – P. 1-6.
78	Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22:300–306
79	Tomasian A, Hillen TJ, Chang RO, Jennings JW. Simultaneous Bipolar Radiofrequency Ablation Combined with Vertebral Augmentation for

	Local Tumor Control of Spinal Metastases. AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Sep;39(9):1768-1773
80	Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. М-СПб, изд-во «Книга по требованиям», 2017.- 608 с.
81	Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Оконечникова Д.В. Технология функционной криоаблации метастатических поражений костей// Вопросы онкологии, 2021. Том 67, № 4, с.554-558
82	Jennings J.W., Prologo J.D., Garnon J., Gangi A., Buy X., Palussière J. et al. Cryoablation for Palliation of Painful Bone Metastases: The MOTION Multicenter Study. Radiol. Imaging Cancer. 2021; 3(2): e200101. Doi: 10.1148/rucan.2021200101.
83	Буровик И.А., Прохоров Г.Г., Багненко С.С., Шевкунов Л.Н., Мелдо А.А., Гильфанова Р.Р., Левин Д.Ю. Пункционная чрескожная стереотаксическая криоаблация в купировании боли при метастатическом поражении костей. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2022. – Т. 5, №1. – С.65–73.
84	FisherCG, DiPaola CP, Ryken TC, et al: A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group (SINS – Spine Instability Neoplastic Score) Spine (Phila Pa 1976) 35(22):E1221–E1229, 2010
85	A. Mesfin, D.M.H. El, A. Jain, H. Hassanzadeh, K.M. Kebaish, Total en bloc spondylectomy for primary and metastatic spine tumors, Orthopedics 38 (11) (2015) 995–1000
86	Huang, H. Wei, W. Cai, et al., Total en bloc spondylectomy for solitary metastatic tumors of the fourth lumbar spine in a posterior-only approach, World Neurosurg (2018).
87	Patchell, R.A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial / R.A. Patchell, P.A. Tibbs, W.F. Regine et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366, N 9486. – P. 643-648
88	Jo Fitz-Henry The ASA classification and peri-operative risk Ann R Coll Surg Engl. 2011 Apr; 93(3): 185–187
89	MohamedSalem Philipp Hendrix Ajith J.Thomas Preoperative Embolization of Spinal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis World Neurosurgery Volume 87, March 2016, Pages 362-371

90	Мурылев В.Ю., Усубалиев Б.Т., Музыченков А.В., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Германов В.Г., Корешкова Д.А., Остеопороз и асептическое расшатывание компонентов эндопротеза после эндопротезирования суставов. Кафедра травматологии и ортопедии. 2022.№ 4(50). С. 67-73
91	Shi M, Chen L, Xin Z, Wang Y, Wang W, Yan S. Bisphosphonates for the preservation of periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis of 25 randomized controlled trials. <i>Osteoporosis International</i> . 2018 Apr 13:1-3. _
92	Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C, Arden NK. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. <i>BMJ</i> . 2011 Dec 6;343:d7222. doi: 10.1136/bmj.d7222. PMID: 22147909; PMCID: PMC3232250. _
93	Teng S, Yi C, Krettek C, Jagodzinski M. Bisphosphonate Use and Risk of Implant Revision after Total Hip/Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Observational Studies. <i>PLoS One</i> . 2015 Oct 7;10(10):e0139927. doi: 10.1371/journal.pone.0139927. PMID: 26444555; PMCID: PMC4596810. _
94	Ro DH, Jin H, Park JY, Lee MC, Won S, Han HS. The use of bisphosphonates after joint arthroplasty is associated with lower implant revision rate. <i>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</i> . 2019 Jul;27(7):2082-2089. doi: 10.1007/s00167-018-5333-4. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30547306.
95	Li X, Han J, Shi X, Bi Z, Liu J. Zoledronic acid and denosumab for periprosthetic bone mineral density loss after joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Arch Osteoporos</i> . 2023 Feb 25;18(1):37. doi: 10.1007/s11657-023-01227-9. PMID: 36840811. _
96	Liu Y, Xu JW, Li MY, Wu LM, Zeng Y, Shen B. Zoledronic Acid for Periprosthetic Bone Mineral Density Changes in Patients With Osteoporosis After Hip Arthroplasty-An Updated Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2021 Dec 23;8:801282. doi: 10.3389/fmed.2021.801282. PMID: 35004777; PMCID: PMC8733298. _
97	Adil M1, Pariti B1, Gaba D1, Bonduelle D. Effect of Bisphosphonates on Periprosthetic Bone Mineral Density Loss After Hip Arthroplasty: An Indirect Treatment Comparison of Randomized Controlled Trials. SPOR 21st Annual European Congress, 2018, 10-14 November, Barcelona, Spain.

98	Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Practical Radiation Oncology (2017) 7, 4-12;
99	Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24:112-124.
100	Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(4): 965-976
101	Хмелевский Е.В., Бычкова Н.М Боль, как критерий радиочувствительности костных метастазов. Сравнительная эффективность лучевой терапии у больных с костными метастазами различной природы. Вопросы онкологии. 2021; 67(5): 699-706 doi: 10.37469/0507-3758-2021-67-5-699-706.
102	Van der Velden J., Willmann J., Spałek M., et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. Radiother Oncol. 2022 Aug;173:197-206.
103	Oldenburger E, Brown S., Willmann J., et al ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. Radiother Oncol. 2022 Aug;173:240-253. doi: 10.1016/j.radonc.2022.06.002
104	Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 012;84:8-14
105	Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 May;45(5):846-859.
106	Austin R. Pantel, Matthias Eiber, Dmitry D. Beyder, A. Tuba Kendi, Richard Laforest, Isabel Rauscher, Edward B. Silberstein and Matthew P. Thorpe. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Palliative Nuclear Medicine Therapies of Bone Metastases; Journal of Nuclear Medicine Technology June 2023, jnmt.123.265936; DOI: https://doi.org/10.2967/jnmt.123.265936
107	Sartor O, Hoskin P, Bruland OS. Targeted radio-nuclide therapy of skeletal metastases. Cancer Treat Rev 2013; 39: 18-26
108	Лиепе К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. «Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Re-188» // Вопросы онкологии,

	2016, т.62, №4, стр 401 – 409.
109	Белозерова М. С., Кочетова Т. Ю., Крылов В. В. Практические рекомендации по радионуклидной терапии при метастазах в кости // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 506–512
110	C.S. Higano, B. Tombal ,K.Miller, F.Saad, O. Sartor , et al/ Clinical outcome with radium-223 (Ra-223) in patients (pts) previously treated with abiraterone (Abi) or enzalutamide (Enza): A retrospective study of real-world (RW) data from pts with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) Annals of Oncology.2018/ Volume 29 Supplement 8
111	Baczyk M, Milecki P, Pisarek M, et al. A prospective randomized trial: A comparison of the analgesic effect and toxicity of 153Sm radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic castrate resistance prostate cancer (mCRPC) patients with painful bone metastases. Neoplasma. 2013;60:328-333
112	Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 657-666.

**Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру
клинических рекомендаций**

- Багрова Светлана Геннадьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
- Басин Евгений Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и пластической хирургии Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России;
- Борзов Кирилл Александрович**, к.м.н., заведующий отделением вертебральной онкологии отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
- Буровик Илья Александрович** – к.м.н., заведующий отделением-врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, врач-рентгенолог отдела по организационно-методической работе с регионами, старший научный сотрудник научного отделения

диагностической и интервенционной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург;

5. **Бухаров Артем Викторович**, д.м.н., заведующий группой опухолей костей и мягких тканей МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Министерства здравоохранения России;
6. **Бычкова Наталья Михайловна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
7. **Деньгина Наталья Владимировна**, к.м.н., заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, директор по лечебной работе Центра Томотерапии «ЭрСпей»;
8. **Копп Михаил Валериевич**, д.м.н., профессор, медицинский университет «Реавиз», член POOM, RUSSCO, ASCO, ESMO;
9. **Кочетова Татьяна Юрьевна**, научный сотрудник, врач-радиолог отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России;
10. **Крылов Александр Сергеевич**, к.м.н., заведующий отделением радионуклидной диагностики №1 отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
11. **Крылов Валерий Васильевич**, д.м.н. заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России
12. **Прохоров Георгий Георгиевич** – профессор, ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии, врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, директор Российской отделения Международного общества криохирургии
13. **Семиглазова Татьяна Юрьевна**, д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, член правления RUSSCO;
14. **Соколовский Анатолий Владимирович**, д.м.н., научный сотрудник отделения опухолей кожи, костей и мягких тканей отдела общей онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения России;

15. **Феденко Александр Александрович**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Министерства здравоохранения России
16. **Хмелевский Евгений Витальевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Министерства здравоохранения России, главный внештатный специалист-радиолог Минздрава России
17. **Шлык Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач-эндокринолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Блок по организации медицинской помощи:

1. **Геворкян Тигран Гагикович**, заместитель директора по реализации федеральных проектов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
2. **Иванов Сергей Анатольевич**, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист – онколог ЦФО Минздрава России, Калужская область, Обнинск.
3. **Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель директора по лечебной МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, Обнинск.
4. **Хайлова Жанна Владимировна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Калужская область, Обнинск.

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей, а также иных обязанностей, в том числе связанных с разработкой и рассмотрением клинических рекомендаций, вследствие противоречия между личной заинтересованностью указанных лиц и интересами пациентов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Для разработки рекомендаций учитывались результаты контролируемых клинических исследований, мета-анализов, которые являются основой и национальных и международных рекомендаций. Там, где это возможно, авторы старались сделать отечественные рекомендации как можно более близкими к международным. При этом учитывались особенности практики оказания помощи онкологическим больным с патологией костной ткани в нашей стране.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-онкологи;
- врачи-радиологи;
- врачи-хирурги;
- врачи-травматологи-ортопеды;
- врачи-радиотерапевты;
- врачи-генетики;
- врачи – пластические хирурги;
- врачи – челюстно-лицевые хирурги;
- врачи-стоматологи-хирурги;
- врачи – клинические фармакологи;
- врачи – анестезиологи-реаниматологи;
- врачи-патологоанатомы;
- врачи по физической и реабилитационной медицине/врачи по медицинской реабилитации;
- врачи – акушеры-гинекологи;
- врачи-терапевты;
- врачи-терапевты участковые;
- врачи общей практики (семейные врачи);
- студенты медицинских вузов, ординаторы и аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица 1.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2.Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСПР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном

Уровни достоверности доказательств	Описание
	нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (AHRQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендаций	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19.02.2021 N 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 04.06.2020 N 548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями».
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2022 N 376н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке молочной железы».
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.04.2021 N 347н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при злокачественном новообразовании бронхов и легкого».
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 08.02.2022 N 63н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке предстательной железы».
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2022 N 182н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке паренхимы почки».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.04.2021 N 338н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при злокачественных новообразованиях щитовидной железы»
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.03.2021 N 144н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке желудка».
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.02.2021 N 124н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке прямой кишки».
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.04.2021 N 341н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при злокачественных новообразованиях ободочной кишки и ректосигмоидного отдела».
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.02.2021 N 63н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке гортаноглотки».

13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11.03.2021 N 194н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при меланоме кожи и слизистых оболочек».
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2022 N 231н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке тела матки и саркомах матки».
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11.05.2023 N 223н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при саркомах мягких тканей».
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.03.2021 N 146н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке шейки матки».
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.04.2021 N 336н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при раке яичников, раке маточной трубы и первичном раке брюшины».
18. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 г. N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).
20. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>.
21. Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019 г.

1. Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Схема 1. Алгоритм диагностики метастазов в кости.

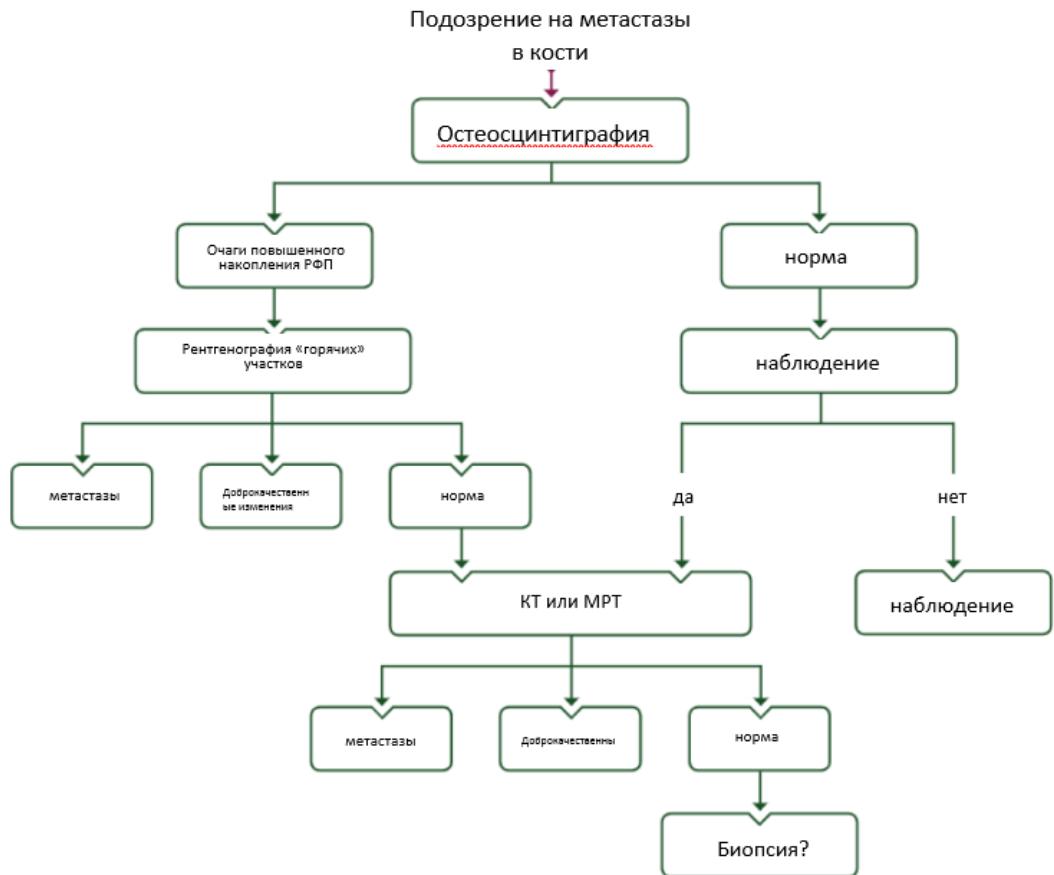
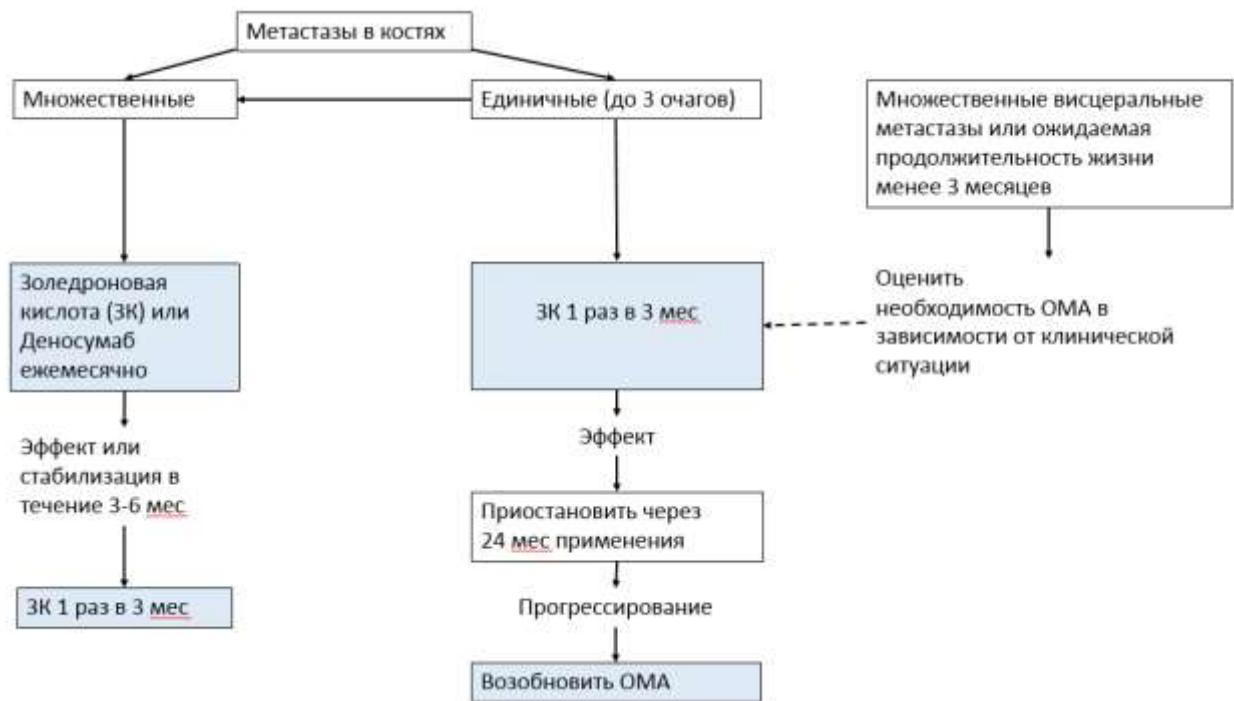


Схема 2. Алгоритм назначения ОМА при метастазах в костях.



Приложение В. Информация для пациента

Информация для пациента

При возникновении нежелательных явлений, которые могут быть связаны с применением антирезорбтивных препаратов:

- связаться с онкологом,
начать прием препаратов по рекомендации онколога.
- При развитии воспалительных явлений в полости рта:
 - Связаться с онкологом
 - диета: механически, химически и термически щадящая пища;
 - частое полоскание рта (каждый час): ромашка, кора дуба, шалфей,
 - консультация стоматолога.

Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка выраженности нежелательных явлений, согласно стандартной шкале СТСАЕ, версия 5 от 27.11.2017г

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Боли в костях	Легкая боль. Повседневная жизнедеятельность не нарушена.	Умеренная боль. Повседневная деятельность ограничена.	Выраженная боль. Повседневная деятельность и уход за собой затруднен.	-
Остеонекроз челюсти	Отсутствие симптомов; требуется наблюдение	Имеются симптомы; необходимо использование топических препаратов	Выраженные изменения, требующие терапии и локального хирургического вмешательства	Жизнеугрожающие состояния. Необходимы экстренные инвазивные процедуры
Остеопороз	МПКТ по данным денситометрии соответствует остеопении: T-показатель от -1 до -2.5	T-показатель < -2.5; Уменьшение роста менее 2 см за год. Показана терапия ОМА	Уменьшение роста ≥ 2 см за год; Ограничена повседневная жизнедеятельность; требуется госпитализация	-
Перелом	Отсутствие симптомов. Необходимо наблюдение.	Перелом без смещения. Требуется иммобилизация. Лечение амбулаторное	Смещение или нарушение целостности кожных покровов. Необходимо оперативное лечение	Жизнеугрожающее состояние. Необходима экстренная госпитализация

Нежелательные явления	1 степень (лёгкие)	2 степень (средне-тяжёлые)	3 степень (тяжёлые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Перелом позвонка	Легкая боль. Необходимы нерецептурные анальгетики. Повседневная жизнедеятельность не нарушена.	Умеренная боль. Нарушена повседневная жизнедеятельность. Необходимы анальгетики	Выраженная боль. Необходима госпитализация и инвазивные процедуры (вертебропластика и др). Требуется посторонний уход.	Жизнеугрожающее состояние. Симптомы обусловлены вовлечением нервно-сосудистых структур.
Перелом бедра	-	Умеренная боль, консервативное лечение	Выраженная боль, требуется госпитализация и оперативное лечение	Жизнеугрожающее состояние; симптомы обусловлены повреждением сосудов и нервов
Гиперкальциемия	Уровень кальция в сыворотке >ВГН - 2.9 ммоль/л; Ионизированный кальций >ВГН- 1.5 ммоль/л;	Уровень кальция в сыворотке >2.9 - 3.1 ммоль/л; Ионизированный кальций >1.5 - 1.6 ммоль/л; имеются симптомы	Уровень кальция в сыворотке >3.1 - 3.4 ммоль/л;; Ионизированный кальций >1.6 - 1.8 ммоль/л; показана госпитализация	Уровень кальция в сыворотке >3.4 ммоль/л;; Ионизированный кальций >1.8 ммоль/л; показана срочная госпитализация
Боль	Легкая.	Умеренная, нарушающая повседневную жизнедеятельность	Выраженная. Повседневная деятельность и уход за собой затруднены.	-

Приложение Г2. Шкалы оценки болевого синдрома.

1. Шкала оценки болевого синдрома (по Watkins).

Баллы	Описание
0	Нет боли
1	Минимальная боль, не требующая приема анальгетиков, не нарушающая сон
2	Нерегулярный прием ненаркотических анальгетиков
3	Не постоянный прием наркотических анальгетиков.
4	Непрекращающиеся сильные боли с постоянным приемом наркотических

	анальгетиков.
--	---------------

1. Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ).

Выберите более подходящий вариант



Приложение Г3. Шкала ECOG/ВОЗ для оценки общего состояния пациента

Название на русском языке: шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака.

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655 [55].

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка общего состояния пациента.

Оценка	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале Карновского)

2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 баллов по шкале Карновского)
5	Смерть

Пояснения: отсутствуют.