

Wstęp: Przerzuty do kości występują u ok. 75 proc. chorych na raka piersi; układ kostny jest tym samym najczęstszym miejscem rozszewu tego nowotworu. Co więcej, u wielu chorych pozostają one jedynym miejscem rozszewu. Leczenie przerzutów do kości w przebiegu zaawansowanego procesu nowotworowego ma charakter paliatywny, a jego celem jest w pierwszym rzędzie poprawa jakości życia. Do podstawowych metod leczenia przerzutów do kości należą radioterapia, bisfosfoniany oraz systemowe leczenie radioizotopami.

Cel pracy: Celem pracy była ocena tolerancji leczenia samarem chorych na raka piersi z przerzutami do kości oraz wpływ przebytego leczenia izotopami na toksyczność hematologiczną następnego leczenia cytostatykami.

Materiały i metody: Analizie poddano 90 chorych na raka piersi, w stadium uogólnienia, z licznymi przerzutami do kości, leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii, w latach 2002–2004. Pacjentki leczone były radioizotopem samaru w Zakładzie Medycyny Nuklearnej IV Wojskowego Szpitala Klinicznego. U 69 (77 proc.) chorych rozszew procesu nowotworowego ograniczony był do kości, u 26 (23 proc.) stwierdzono również obecność przerzutów do innych narządów. 54 chore (60 proc.) poddane były paliatywnej radioterapii przed leczeniem radioizotopem. Większość (80/90 – 89 proc.) chorych otrzymywała w leczeniu wspomagającym bisfosfoniany, wszystkie chore wymagały stosowania leków przeciwbólowych.

Wyniki: Leczenie samarem było dobrze tolerowane. Supresja szpiku w wszystkich chorych była bezobjawowa i miała charakter przemijający. U 16 (18 proc.) chorych (11 z grupy z przerzutami narządowymi i 5 z rozszewem ograniczonym do kości) leczonych uprzednio radioizotopem podjęto próbę leczenia cytostatykami. U 10 (62,5 proc.) chorych w tej grupie, leczenie cytostatykami zostało opóźnione o średnio 4–8 tyg., a następnie z powodu powikłań hematologicznych konieczne było zmniejszenie intensywności dawek cytostatyków. U 4 (25 proc.) chorych parametry krwi obwodowej nie pozwoliły na rozpoczęcie chemioterapii pomimo wskazań do leczenia cytostatykami, jedynie u 2 (12,5 proc.) chorych przebyte leczenie radioizotopem nie miało wpływu na prowadzoną chemioterapię.

Wnioski: U chorych na raka piersi z przerzutami do kości oraz innych narządów, u których spodziewane jest uzyskanie korzyści klinicznych z leczenia cytostatykami, wskazana jest szczególna ostrożność przy kwalifikacji do leczenia radioizotopem, mimo że patogenezą supresji szpiku jest wieloczynnikowa, a prawdopodobieństwo wpływu leczenia radioizotopem na funkcję szpiku niskie.

Słowa kluczowe: rozszew raka piersi, przerzuty do kości, leczenie izotopami.

Mielotoksyczność leczenia radioizotopem samaru (^{153}Sm) chorych na raka piersi z przerzutami do kości; jej wpływ na następne leczenie cytostatykami

Bone marrow suppression induced by systemic radionuclides (^{153}Sm) in metastatic breast cancer patients with bone metastases, its impact on subsequent chemotherapy

Aleksandra Łacko¹, Katarzyna Pająk², Andrzej Kołodziejczyk³, Jacek Żebrowski³, Agnieszka Garncarek², Emilia Filipczyk-Cisarz²

¹Katedra Onkologii, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

²Oddział Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Wrocław

³Zakład Medycyny Nuklearnej, IV Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet w krajach Europy i Ameryki Północnej. W ciągu roku odnotowuje się w Polsce ok. 11 tys. nowo rozpoznanych przypadków raka piersi i jest on przyczyną śmierci ok. 5 tys. kobiet [1]. Układ kostny jest najczęstszym miejscem rozszewu tego nowotworu. Szacuje się, w zależności od różnych danych z piśmiennictwa, że przerzuty nowotworowe do kości występują u ok. 65–75 proc. chorych na raka piersi [2]. U znacznej części chorych pozostają jedyną lokalizacją rozszewu. Pomimo tego, że chore z przerzutami ograniczonymi do układu kostnego rokują stosunkowo dobrze, a ich mediana przeżycia wynosi ok. 3 lat, jakość życia tych chorych jest upośledzona przez obecność objawów oraz powikłań ze strony układu kostnego. Należą do nich ból, unieruchomienie, upośledzenie sprawności fizycznej, złamania patologiczne, zespoły uciskowe, powikłania metaboliczne (hiperkalcemia). W dwóch dużych badaniach klinicznych, prowadzonych wśród chorych na raka piersi leczonych cytostatykami [4] lub lekami hormonalnymi [5] stwierdzono, że średnia częstość zdarzeń związanych z powikłaniami kostnymi w ciągu roku wynosiła 3,5 i 3,8. Dane z tych badań wskazują, że u leczonych kobiet, przeciętnie co 3–4 mies. występowało zdarzenie związane z układem kostnym. Biorąc pod uwagę liczbę zachorowań, odsetek chorych z chorobą rozsianą do kości, częstość powikłań, stosunkowo długotrwały przebieg kliniczny choroby u tych chorych, skala problemu jest ogromna.

Leczenie przerzutów do kości pozostaje postępowaniem paliatywnym, którego zasadniczym celem jest złagodzenie dolegliwości bólowych i zapobieganie powikłaniom. Dostępne metody leczenia obejmują leczenie przeciwbólowe, radioterapię, chemioterapię, hormonoterapię, leczenie chirurgiczne, radioterapię oraz podawanie bisfosfonianów.

Leczenie paliatywne powinno mieć długotrwałą skuteczność, być dobrze tolerowane i obarczone niską toksycznością. Ponieważ grupa leczonych chorych jest heterogenna, a strategia leczenia raka piersi w stadium uogólnienia oparta jest na leczeniu skojarzonym, szczególnie ważna jest możliwość bezpiecznego stosowania jednocześnie lub sekwencyjnie różnych metod

Introduction: Bone metastases are present in approximately 75 percent of breast cancer patients, therefore bones are the most frequent localization of metastases and the only site of metastatic spread in many patients. Treatment of bone metastases remains palliative. The commonly used treatment options include: radiotherapy, bisphosphonate therapy and systemic radionuclides.

Purpose: The aim of this study was to assess the safety of systemic samarium (^{153}Sm) in breast cancer patients with widespread bone metastases and the impact of bone marrow suppression induced by (^{153}Sm) treatment on hematologic toxicity of concomitant or subsequent chemotherapy.

Materials and methods: Data from ninety metastatic breast cancer patients with bone metastases treated in the Lower Silesia Oncology Centre, who in 2002-2004 received ^{153}Sm in the Nuclear Medicine Department of the 4th Military Hospital was included in the analysis. Sixty nine (77 percent) patients had bone only disease, while in 26 (23 percent), presence of metastases to other organs was confirmed. Fifty four (60 percent) patients were treated with radiotherapy before systemic radionuclides. The majority (80/90 – 89%) of patients received concurrently bisphosphonates, all patients required analgetics.

Results: The treatment with radionuclides was generally well tolerated with short-term asymptomatic bone marrow suppression. In 16 (18%) of patients (5 from the group with disease limited to bones and 11 from the group with metastatic spread to other organs) treated with ^{153}Sm , chemotherapy was planned or initiated. In 10 (62.5%) patients chemotherapy was delayed for a mean period of 4–8 weeks, then dose intensity had to be reduced due to the prolonged reduction of bone marrow reserve. In 4 (25%) patients chemotherapy was planned but not initiated due to persistent bone marrow suppression, only 2 (12.5%) of patients received the treatment with a cytotoxic drug without delay or dose reduction.

Conclusions: Results of this study indicate that in metastatic breast cancer patients, if the clinical benefit from chemotherapy is expected, a caution should be recommended in planning palliative treatment with ^{153}Sm due to the potential delay of cytotoxic therapy, though pathogenesis of long-term bone marrow suppression is multifactorial and it is unlikely that systemic radionuclides play a key role in myelosuppression.

Key words: metastatic breast cancer, bone metastases, systemic radionuclides.

leczenia przeciwnowotworowego, w tym także stosowanych w postępowaniu paliatywnym.

Z klinicznego punktu widzenia odmienną kategorię chorych stanowią pacjentki z rozsiewem ograniczonym do kości, w porównaniu do chorych, u których poza przerzutami do układu kostnego stwierdza się również obecność przerzutów do innych narządów. W przypadku leczenia objawowego przerzutów do kości dopuszczalne jest kojarzenie leczenia radioizotopami z hormonoterapią i radioterapią z pól zewnętrznych, brak badań klinicznych nie pozwala na ocenę interesującego skojarzenia jednoczesowego leczenia radioizotopem oraz bisfosfonianami, natomiast przeciwwskazane jest podawanie radioizotopu po radioterapii połowy ciała oraz jednoczesowe kojarzenie z chemioterapią [3], chociaż celem podwyższenia skuteczności leczenia podejmowane są próby kojarzenia leczenia radioizotopami z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny [6, 7]. U chorych na raka piersi z przerzutami narządowymi mogą istnieć wskazania do leczenia cytostatykami. Jako że chemioterapii towarzyszą liczne i różnorodne objawy niepożądane, metody stosowane w leczeniu paliatywnym nie powinny być obciążone ryzykiem toksyczności, która pokrywałaby się z objawami ubocznymi chemioterapii. Powszechnie stosowanymi i dobrze tolerowanymi lekami wspomagającymi są analgetyki i bisfosfoniany, natomiast radioterapia stosowana w paliatywnym leczeniu przerzutów do kości wiąże się z ryzykiem supresji szpiku kostnego. Leczenie radioizotopem samaru (^{153}Sm) wydaje się być postępowaniem bezpiecznym w tej grupie chorych, ponieważ zahamowanie funkcji szpiku kostnego po podaniu radioizotopu jest przemijające i stosunkowo krótkotrwałe. Celem naszej pracy była ocena czy przebyte leczenie radioizotopem wpływało na możliwość rozpoczęcia lub kontynuacji chemioterapii u chorych na raka piersi.

Materiały i metody

Retrospektywną analizę przeprowadzono w grupie 90 chorych na raka piersi w stadium uogólnienia z przerzutami do kości, leczonych w Dolnośląskim Centrum Onkologii, którym w latach 2002–2004 podano ^{153}Sm w Zakładzie Medycyny Nuklearnej IV Wojskowego Szpitala Klinicznego. Mediana wieku chorych wynosiła 55 lat (w przedziale 23–75), mediana czasu od rozpoznania do wystąpienia rozsiewu wynosiła 39 mies. (w przedziale: 3–204). U 69/90 (77 proc.) chorych przerzuty nowotworowe ograniczone były do układu kostnego, u 21/90 (23 proc.) potwierdzony został rozsiew do innych narządów. 54 chore (60 proc.) poddane były paliatywnej radioterapii przed leczeniem radioizotopem. Większość (80/90 – 89 proc.) chorych otrzymywała w leczeniu wspomagającym bisfosfoniany, wszystkie chore wymagały stosowania leków przeciwbólowych. W tab. 1. przedstawiono charakterystykę chorych poddanych analizie. U 16 (18 proc.) chorych (11 z przerzutami narządowymi i 5 z rozsiewem ograniczonym do kości) leczonych uprzednio radioizotopem podjęto próbę leczenia cytostatykami. Charakterystyka tej grupy została przedstawiona w tab. 2. Warunkami podania radioizotopu, przyjętymi przez Zakład Medycyny Nuklearnej IV Wojskowego Szpitala Klinicznego były rozsiarne, potwierdzone badaniem scyntygraficznym, przerzuty do kości o charakterze osteolitycznym lub mieszanym, dolegliwości bólowe, brak lub wyczerpanie możliwości kontroli bólu kostnego innymi metodami, okres od podania ostatniego cyklu chemioterapii nie krótszy niż 4 tyg.; liczba leukocytów $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 10\ \text{mg\%}$; liczba płytek $>100\ 000/\text{mm}^3$. Podawana dawka ^{153}Sm u wszystkich chorych wynosiła 1 mCi/kg. Chore pozostawały w obserwacji do ustąpienia ostrych powikłań hematologicznych. Chore, u których planowano rozpoczęcie chemioterapii lub jej kontynuację, zgłaszały się do Oddziału Dniowego Chemioterapii ok. 4 tyg. po podaniu ^{153}Sm . Przeprowadzono wówczas ocenę kliniczną oraz kontrolę parametrów laboratoryjnych (morfologia, badania laboratoryjne oceniające funkcję nerek i wątroby). Kryteria hematologiczne pozwalające na prowadzenie chemioterapii były identyczne, jak kwalifikujące do leczenia radioizotopem (liczba leukocytów $\geq 3\ 000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 10\ \text{mg\%}$; liczba płytek $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$).

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy
Table 1. Baseline patients characteristics

liczba chorych	90
wiek (lata)	23–75 (mediana: 55)
czas trwania choroby (mies.)	3–204 (mediana: 39)
lokalizacja przerzutów	
• wyłącznie kości	69/90 (77 proc.)
• kości i inne narządy	21/90 (23 proc.)
przebyte leczenie z powodu rozsiewu do kości	
• radioterapia z pól zewnętrznych	54/90 (60 proc.)
• bisfosfoniany	80/90 (89 proc.)
• leczenie przeciwbólowe	90/90 (100 proc.)

Tabela 2. Charakterystyka chorych następowo leczonych cytostatykami
Table 2. Baseline characteristics of patients treated with systemic samarium followed by cytostatic agents

liczba chorych	16
wiek (lata)	23–74 (mediana: 52)
czas trwania choroby (mies.)	12–144 (mediana: 31)
choroba rozpoznana w stadium uogólnienia	4/16
lokalizacja przerzutów	
• wyłącznie kości	5/16 (31 proc.)
• kości i inne narządy	11/16 (69 proc.)
– wątroba	9
– płuca	1
– tkanki miękkie	2
– ośrodkowy układ nerwowy	1
przebyte leczenie z powodu rozsiewu do kości	
• radioterapia z pól zewnętrznych	8/16 (50 proc.)
– odsetek naświetlonego szpiku	11–45 proc. (mediana: 18 proc.)
• bisfosfoniany	14/16 (87 proc.)
• leczenie przeciwbólowe	16/16 (100 proc.)
• liczba podań radioizotopu	1–5 (mediana: 2)

Tabela 3. Badania III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia radioizotopem samaru chorych z nowotworowymi przerzutami do kości

Table 3. Randomized studies evaluating safety and efficacy of systemic samarium in patients with metastatic breast cancer and bone spread

Badanie	Liczba chorych na raka piersi/ liczba badanych	Toksyczności	Nadir trombocytopenii (tyg.)
Resche i wsp. [10] (BA-108)	36/114	trombocytopenia i leukopenia	4
Serafini i wsp. [11] (BA-106/110)	21/118	trombocytopenia i leukopenia	5
Tien i wsp. [12]	14/105	trombocytopenia	3,5

Wyniki

Jedynym powikłaniem po leczeniu ^{153}Sm było zahamowanie funkcji szpiku, w postaci przede wszystkim leukopenii i trombocytopenii, chociaż u 1 chorej stwierdzono niedokrwistość w stopniu II (wg kryteriów NCI-CTC (*National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*)). U 10/16 (62,5 proc.) chorych w tej grupie leczenie cytostatykami zostało opóźnione o średnio 4–8 tyg., a następnie z powodu powikłań hematologicznych konieczne było zmniejszenie intensywności dawki. U 4 (25 proc.) chorych parametry krwi obwodowej nie pozwoliły na rozpoczęcie chemioterapii, pomimo wskazań do leczenia cytostatykami, jedynie u 2 (12,5 proc.) chorych przebyte leczenie radioizotopem nie miało wpływu na prowadzoną chemioterapię. U 4 chorych, u których przetrwała mielosupresja nie pozwoliła na kontynuację lub rozpoczęcie chemioterapii, jej objawy, w postaci niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii (wszystkie powikłania w stopniu I) stwierdzono przed podaniem izotopu ^{153}Sm . 2 chore uprzednio leczone były radioterapią z pól zewnętrznych, odsetek napromienianego szpiku kostnego wynosił u tych chorych 14 proc. i 15 proc., oraz ^{153}Sm (liczba podań w wywiadzie: 1–3). Wszystkie 4 chore w przeszłości leczone były cytostatykami, przy czym czas od zakończenia chemioterapii do podania radioizotopu mieścił się w granicach od 3 do 7 mies. Niewielka liczba chorych, u których planowano prowadzenie chemioterapii uniemożliwia określenie czynników, które potencjalnie mogły wpłynąć na przetrwałe zahamowanie funkcji szpiku obserwowane u 4 pacjentek.

Dyskusja

Dotychczas opublikowano wyniki 11 badań dotyczących leczenia izotopem ^{153}Sm przerzutów nowotworowych do kości [8, 9], w tym tylko 3 badania trzeciej fazy, w których wzięło udział w sumie 730 chorych. W badaniach tych oceniano bezpieczeństwo i skuteczność ogólnoustrojowego podawania radioizotopów w heterogennych grupach chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów. Reprezentacja pacjentek z rozpoznaniem raka piersi jest skromna, stanowią one w sumie zaledwie 34 proc. badanych. Ponadto przedmiotem krytyki wymienionych doświadczeń jest krótki okres obserwacji. Wyniki wszystkich badań wskazują na to, że leczenie izotopem ^{153}Sm jest dobrze tolerowane. Toksyczność hematologiczna w badaniach fazy trzeciej ograniczona była do trombocytopenii i leukopenii. W badaniu BA-108 i BA 106/110, nadir liczby płytek i leukocytów, którego głębokość zależała od liczby krwinek przed leczeniem (obniżenie liczby płytek i limfocytów wynosiło 40–50 proc.), obserwowany był 3–5 tyg. od podania radioizotopu. Stwierdzane dzia-

łania uboczne miały charakter przemijający i ustępowały po 8 tyg. od leczenia. Toksyczności dotyczące układu krwiotwórczego w stopniu III i IV (wg kryteriów NCI-CTC) występowały tylko u 10–15 proc. chorych. W badaniach tych stwierdzono, że u chorych na raka piersi, w porównaniu do grup chorych z rozpoznaniem innych nowotworów, pomimo niskiej liczby płytek i leukocytów przed leczeniem, odsetek poważnych powikłań był niski. Wszystkie chore przed podaniem radioizotopu były intensywnie leczone [11–13].

Patogeneza supresji szpiku u chorych na nowotwory jest wieloczynnikowa. Duża masa przerzutów kostnych zwiększa ryzyko rozległego nacieku szpiku. Nie bez znaczenia może być fakt, że chore z przerzutami do innych narządów, w porównaniu do grupy z rozsiewem ograniczonym do układu kostnego, były intensywnie leczone. Charakterystyka tej grupy znacząco różni się od grupy poddanej analizie (tab. 1. i 2.). Przebyte leczenie, przede wszystkim radioterapia, w zależności od wielkości pola (ilości napromienionego szpiku), obniża rezerwy szpikowe. Wpływ przebytego leczenia cytostatykami oraz liczby podań radioizotopu na wydolność układu krwiotwórczego jest niejasna. Można się jednak spodziewać, że u chorych z długoletnim przebiegiem choroby, leczonych radioterapią oraz wieloma liniami chemioterapii, przebyte leczenie oraz potencjalny naciek szpiku mogły upośledzać jego funkcję [9, 14].

Wyniki tej analizy wskazują na to, że u chorych na raka piersi w stadium uogólnienia, leczenie radioizotopem, chociaż zasadniczo dobrze tolerowane i dające przemijające objawy zahamowania funkcji szpiku, może być przyczyną powikłań uniemożliwiających stosowanie innych metod leczenia, zwłaszcza chemioterapii. Dotyczy to przede wszystkim chorych z upośledzoną rezerwą szpikową przed leczeniem radioizotopem. Jeśli chore takie, z uwagi na obecność niekontrolowanych innymi metodami leczenia bólów kostnych, znacząco upośledzających ich jakość życia, są kandydatkami do leczenia radioizotopem, należy przeanalizować ewentualne wskazania do chemioterapii. W takich przypadkach decydującym czynnikiem przy kwalifikacji do leczenia radioizotopem są spodziewane korzyści z rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia cytostatykami.

Podczas kwalifikacji do leczenia radioizotopem wydaje się zasadne przeprowadzenie starannej oceny potencjalnego ryzyka i korzyści. U chorych, u których spodziewane jest uzyskanie korzyści klinicznych z leczenia cytostatykami, należy oczekiwać, że leczenie radioizotopem opóźni lub przewrnie chemioterapię na ok. 3 mies. (wliczając w to miesiąc odstawienia cytostatyków przed leczeniem radioizotopem i 2 mies. na ustąpienie objawów toksyczności). Ponieważ nadir liczby płytek i leukocytów bezpośrednio zależy od ich liczby przed leczeniem, u chorych z zachowaną wydolnością szpiku okres ten może ulec skróceniu.

Leczenie chorych na uogólnionego raka piersi jest postępowaniem paliatywnym, dlatego wyważona ocena kliniczna stanu chorej powinna mieć zasadnicze znaczenie w wyborze metod leczenia i decyzji dotyczących możliwości jego kojarzenia. Bez wątplenia kluczowym celem leczenia jest zapewnienie chorej jak najlepszego komfortu życia. W prowadzeniu leczenia skojarzonego istotną rolę odgrywa także współpraca lekarzy różnych specjalności.

Wnioski

Leczenie radioizotopem samaru jest dobrze tolerowane i bezpieczne. W patogenezie supresji szpiku u chorych na raka piersi z przerzutami do układu kostnego bierze udział wiele czynników. Rezerwa szpikowa u kobiet z długoletnim przebiegiem choroby, obecnością przerzutów do kości, uprzednio leczonych radioterapią oraz chemioterapią jest ograniczona. Z tego powodu u chorych, u których planowane jest leczenie cytostatykami i spodziewane jest osiągnięcie istotnych korzyści klinicznych, wskazana jest szczególna ostrożność przy kwalifikacji do leczenia radioizotopem. W pierwszym rzędzie w tej grupie chorych należy rozważać inne, nieobciążone ryzykiem powikłań hematologicznych, metody paliacji objawów bólowych ze strony układu kostnego.

Piśmiennictwo

1. Pieńkowski T. Rak piersi. W: Onkologia kliniczna (red. M. Krakowski). PZWL 2001.
2. Manoso M, Healey J. Metastatic cancer to the bone. *Cancer Principles & Practice of Oncology* (red. De Vita V, Helmann S, Rosenberg). Lippincott Williams & Wilkins 2005.
3. Coleman R. How can we improve the treatment of bone metastases further? *Curr Opin Oncol* 1998; 10 (supl 1): S7-S13.
4. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complication in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Eng J Med* 1996; 335: 1785-91.
5. Lipton A, Theriault RL, Leff R, et al. Long term reduction of skeleton complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases receiving hormone therapy, by monthly 90 mg pamidronate infusion. Abstract. *Am Soc Clin Oncol Proc* 1997; 16: 152a.
6. Sciuoto R, Festa A, Rea S, et al. Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Srtherapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002; 43: 79-86.
7. Sciuoto R, Maini CL, Tofani A, et al. Radiosensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with strontium-89. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 799-804.
8. Maini C, Bergomi S, Romano L, Sciuoto R. ¹⁵³Sm-EDTMP for bone pain palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 Suppl 1: S171-8.
9. Finlay I, Mason M, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systemic review. *Lancet Oncol* 2005; 6: 392-400.
10. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1583-91.
11. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574-81.
12. Tian J, Cao L, Zhang J, i wsp. Comparative analysis of patients not responding to a single dose of ¹⁵³Sm-EDTMP palliative treatment for painful skeletal metastases. *Chin Med J* 2002; 115: 824-28.
13. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76.
14. Lipton A, Costa L, Ali SM, Demers LM. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 181-5.

Adres do korespondencji

dr med. **Aleksandra Łacko**
Katedra Onkologii
Akademia Medyczna
pl. Hirszfelda 12
53-413 Wrocław
tel. +48 71 361 80 24
e-mail: olalacko@wp.pl