

Zmiana taktyki leczenia przerzutów nowotworowych do kości, możliwość zastosowania nowych technik leczenia operacyjnego, częściowo radioterapii i nowej generacji bifosfonianów, wymusza postępowanie wielodyscyplinarne. Udowodnienie wysokiej skuteczności postępowania chirurgicznego i jego wpływ na jakość życia, jak i przeżycia, wprowadza tę metodę leczenia jako jedną z podstawowych u wybranych chorych. W wielu przypadkach konsultacja ortopedyczna powinna rozpoczynać postępowanie lecznicze, które coraz częściej powinno być uzupełniane leczeniem bifosfonianami, zwłaszcza w wybranych jednostkach chorobowych. Mimo braku aparatury napromienianie, które jakkolwiek nie zastępuje postępowania chirurgicznego jest jedną z podstawowych metod wpływających na poprawę jakości życia. Często optymalnym leczeniem jest kojarzenie tych metod postępowania uzupełniającego, wysoko specjalistycznego leczenia wspomagającego, w tym rehabilitacji fizycznej. Tak stosowane postępowanie może nie tylko zapewnić u części chorych (10–40 proc.) wieloletnie przeżycie, ale obniżyć znacznie koszty leczenia, głównie poprzez zmniejszenie odsetka chorych unieruchomionych i objętych wyłącznie leczeniem objawowym zawierającym opiekę pielęgniarską, leczenie powikłań, koszty hospitalizacji.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, bifosfoniany.

Nowe taktyki leczenia przerzutów nowotworowych do kości

New treatment options in bone metastases patients

Marek Pawlicki

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

Na zmianę taktyki leczenia przerzutów nowotworowych do kości wpływają 2 zjawiska – stałe wydłużenie czasu przeżycia, zwłaszcza chorych, u których przerzuty do kości są jedynym objawem klinicznym rozsiewu, co spowodowało stosowanie bardziej radykalnych metod leczenia oraz rozwój nowych metod leczenia chirurgicznego, napromienianiem i farmakologicznego. W sytuacji, w której udowodniono, że aż u 40 proc. chorych z przerzutami do kości bezpośrednią przyczyną zgonu nie jest progresja procesu nowotworowego, a powikłania związane z długotrwałym unieruchomieniem chorego, konieczne stały się działania dążące do możliwie długiego utrzymania chorego w dobrej sprawności psychofizycznej. Polegają one nie tylko na zwalczaniu bólu, powikłań internistycznych (w tym hiperkalcemii), ale również na zapobieganiu i leczeniu złamań patologicznych.

DIAGNOSTYKA

Przerzuty do kości, jako pierwszy objaw nowotworu ujawniają się u 16 proc. chorych, najczęściej jako przewlekłe bóle, często zaostrzające się w nocy i przy wysiłku fizycznym. Ponad 40 proc. tych chorych jest leczonych nieprawidłowo przez

lekarzy pierwszego kontaktu średnio przez 3,6 mies., głównie z rozpoznaniem chorób reumatycznych. 21 proc. chorych, którzy skarżą się na bóle jako pierwszy objaw nowotworu, mimo skierowania ich w terminie do 3 tyg. do badań obrazowych, jest źle diagnozowanych przez radiologów, najczęściej z rozpoznaniem osteoporozy. Rozpoznanie to w przypadku zmian w kręgosłupie jest szczególnie często błędnie stawiane, zwłaszcza w przypadku złamań kompresyjnych. Hiperkalcemia jako pierwszy objaw nowotworu rozpoznawana jest tylko u 3,1 proc. chorych. Nie znamy jednak częstości błędów diagnostycznych, kończących się nawet zgonem. Badania sekcyjne też nie są podstawą do szczegółowego określenia przyczyny zgonu, bo rozpoznany rak jest usprawiedliwieniem najbardziej kosztownych błędów lekarskich. Inaczej przedstawia się diagnostyka przerzutów u chorych po leczeniu onkologicznym. Wyjątkowo rzadko lekarz sam wykrywa zmiany przerzutowe (15 proc.). U 85 proc. chorych powodem skierowania chorego są podawane w wywiadzie silne bóle kostne. W tej sytuacji nasuwa się pytanie, czy można udowodnić, że wczesne rozpoznanie przerzutów ułatwia ich leczenie i jest mniej obciążające dla chorego, tańsze,

Changes in the therapeutic strategies of bone metastases comprise novel surgical techniques, partially radiotherapy and new generations of biphosphonates. Surgical treatment is thought to be a basic therapy in certain patients with bone metastases. Biphosphonates have been recently demonstrated to significantly improve survival of patients with some types of cancer e.g. breast cancer and are supposed to be a crucial adjuvant treatment supplementing basic therapy (surgery, radiotherapy). Although radiotherapy has not been shown to improve survival of patients with bone metastases it significantly improves the quality of their life. Quite often it is reasonable to support the sophisticated clinical therapies with some other kinds of treatment such as physical rehabilitation. Combination of different cancer treatment strategies may not only improve survival of patients (10–40%), but also reduce the total costs of therapy mostly by decreasing the number of patients requiring long-term hospitalization.

Key words: bone metastases, biphosphonates.

a przede wszystkim czy wpływa na czas przeżycia. Jeżeli przyjęlibyśmy taki punkt widzenia, to kontrole po leczeniu onkologicznym, zwłaszcza w grupach wysokiego ryzyka, powinny być wykonywane częściej i staranniej, jeżeli nie poprzez badania obrazowe (koszty), to poprzez staranniejsze badanie kliniczne, określenie poziomu wapnia czy markerów kostnych.

Najczęstsze późne objawy przerzutów do kości to ból, unieruchomienie, hiperkalcemia, zespół depresyjny, zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zespół niewydolności jelitowej i złego wchłaniania, odleżyny, zmiany dystroficzne mięśni.

LECZENIE CHIRURGICZNE

W ciągu ostatnich 3 lat doszło do wielu zmian w zakresie technik i oprzyrządowania zabiegów chirurgicznych, co wpłynęło na ich agresywność i zwiększenie możliwości wykonania dużych zabiegów naprawczych, nawet u chorych z zaawansowanymi miejscowo przerzutami do kości, również poprzez możliwości wypełnienia ubytków kostnych (masami zbliżonymi do protetycznych). Należy też odnotować wykrycie i pierwsze próby zastosowania białka biologicznie czynnego, którym nasącza się gąbkę (po przesiąknięciu krwią) i umieszcza w miejscu, np. usuniętej chrząstki międzykręowej, gdzie kostnieje i blokuje, np.

Tab. 1. Najczęstsze błędy diagnostyczne

Błędy diagnostyczne	proc.
– jako bóle nowotworowe	0,5–25
– jako bóle pourazowe	12–30
– jako bóle związane z chorobami stawów w przebiegu schorzeń przewlekłych	45
– jako bóle podejrzanе o nowotwór, jednak bez dalszej diagnostyki z powodu braku zgody na takie postępowanie	4
– średnie opóźnienie związane z błędami radiologicznymi	15
– średnie opóźnienie związane z błędami badania scyntygraficznego	2



Fot. Stan po wycięciu trzonu C5 z subradykałnym wycięciem guza. Odbarczenie kanału kręgowego i zespolenie przednie kręgów implantem tytanowym oraz tkanką własną
Zabieg operacyjny wykonany przez dr. med. Piotra Kłosińskiego w Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej i Neuroortopedii Szpitala im. L. Rydygiera w Krakowie. Ordynator Oddziału: dr med. Piotr Kłosiński

2 sąsiadujące kręgi. Nowe stopy metalowe bardziej plastyczne, a zarazem niewymagające usunięcia pozwalają na lepsze zabezpieczenie miejsc zagrożonych złamaniem lub leczeniem ich po złamaniu. Możliwości rekonstrukcji częściowej sprawiły, że wykonuje się je, np. w zakresie 2, a nawet 4 kręgów szyjnych. Przeszczepom główki kości udowej towarzyszyć może plastyka panewki.

Według wielu autorów leczenie chirurgiczne powinno być rozpatrywane jako pierwsza opcja postępowania u chorych ze zmianami przerzutowymi w kościach podporowych i kręgosłupie, zwłaszcza jeżeli dysponuje się odpowiednim zapleczem ortopedycznym. Ponieważ jednak zabieg ortopedyczny obciążony jest określonym ryzykiem powikłań, decyzja o jego podjęciu powinna mieć charakter zespołowy: chirurga, radioi chemioterapeuty, uwzględniając wszystkie możliwości leczenia. Najczęściej stosowaną metodą postępowania w leczeniu przerzutów jest napromienianie. Przemawia za nim niewielkie obciążenie ryzykiem powikłania, możliwość przeprowadzenia u części chorych leczenia w warunkach ambulatoryjnych, a także koszty leczenia. Wskazaniem są najczęściej bóle oraz lokalizacja zagrażająca złamaniem kości.

Tab. 2. Rola radioterapii

Wszędzie tam, gdzie możliwe jest chirurgiczne zaopatrzenie złamania (np. kości długie) jest ono postępowaniem z wyboru. W grupie chorych, w której chirurgiczne zaopatrzenie złamania patologicznego nie jest możliwe (żebra, mostek, łopatka, kości miednicy) postępowaniem z wyboru jest radioterapia.

Cyt. wg M. Reinfussa *Leczenie przerzutów nowotworowych do kości*, 47.
pod red. M. Pawlickiego

Napromienianie jest leczeniem z wyboru przy lokalizacji przerzutów w kościach płaskich. Nowoczesne techniki napromieniania, umożliwiające oszczędne operowanie wiązką promieni zmniejszają ryzy-

ko uszkodzeń popromiennych, zwłaszcza w przypadku napromieniania okolic rdzenia. Stosowanie łączonych technik: napromienianie + chirurgia jest sprawą doświadczenia i możliwości indywidualnych poszczególnych zakładów. W jednej sytuacji decyzja o wyborze taktyki leczenia musi być prawie natychmiastowa: dotyczy częściowego przerwania lub ucisku rdzenia, objawiającego się głównie (ale nie wyłącznie) porażeniem częściowym lub całkowitym. Szybka decyzja o odbarczającym zabiegu chirurgicznym – o ile jest ona możliwa – musi zapaść w ciągu 24–36 godz.

Leczenie systemowe przerzutów do kości powinno być prowadzone głównie przy udziale hormonoterapii, w przypadkach wyłącznie nowotworów hormonowrażliwych – hormonozależny rak sutka, rak stercza. Chemioterapia ma mniejsze znaczenie, jednak u części chorych może być zastosowana pod warunkiem pierwotnej chemiowrażliwości nowotworu, np. szpiczak. Jednym z częstych, a zarazem zagrażających bezpośrednio życiu objawem towarzyszącym przerzutom do kości jest hiperkalcemia.

BIFOSFONIANY

Hiperkalcemia występuje u 2 do 12 proc. chorych, a jej objawy, zwłaszcza ostre, są niekiedy rozpoznawane nawet jako objawy niedrożności czy *ostrego brzucha*. Chorzy ci są niepotrzebnie operowani. Nie zawsze przed zabiegiem oznaczony jest poziom wapnia, a objawy są często nietypowe, zwłaszcza u chorych leczonych hormonalnie.

Bifosfoniany w leczeniu hiperkalcemii, zarówno bezobjawowej, jak i objawowej, stworzyły pierwszą realną szansę leczenia zarówno stanów ostrych, jak i przewlekłych. Hiperkalcemię bezobjawową stwierdza się u 2 do 12 proc. chorych na nowotwory złośliwe, u których pojawiły się przerzuty do kości. Stwierdza się je zarówno u chorych z przerzutami potwierdzonymi badaniami obrazo-

wymi, jak i u chorych bezobjawowych. Dlatego obserwacja poziomu wapnia, zwłaszcza u chorych w grupach wysokiego ryzyka może być pomocna we wczesnej diagnostyce przerzutów i ewentualnego szybkiego wdrożenia leczenia. Dotyczy to głównie chorych na raka sutka, szpiczaka czy stercza. Bifosfoniany u chorych z przerzutami w kościach mogą być stosowane zapobiegawczo (?) w grupach wysokiego ryzyka. U chorych klinicznie bezobjawowych bifosfoniany stosuje się zawsze pod kontrolą poziomu wapnia oraz w ostrych przypadkach hiperkalcemii. Stosowane są w formie doustnej i dożylniej. W tej ostatniej z reguły w stanach ostrych, wymagających szybkiej interwencji.

Stosowanie bifosfonianów u chorych na nowotwory z przerzutami do kości opiera się na obserwacji, że u wielu chorych hamują rozwój przerzutów, zmniejszają częstość występowania złamań lub opóźniają ich pojawienie się, a także przyczyniają się do opanowania bólu. Poprzez właściwe stosowanie bifosfonianów można poprawić jakość życia chorego, a także wg niektórych opinii czas przeżycia. W tym zakresie, a zwłaszcza w celu sprecyzowania wskazań klinicznych prowadzone są liczne badania kontrolowane. W ostatnim czasie w Polsce został zarejestrowany kwas zoledronowy (Zometa®). Jest to nowa, dożylna postać bifosfonianu nowej generacji, która cechuje się krótszym czasem podania od poprzednika (15-minutowy wlew w porównaniu z 2-godzinny wlew Pamindronianu). Dodatkowym atutem jest długotrwałe działanie preparatu, co stwarza możliwość podawania go co 30 dni. Podobnie jednak, jak i u poprzedników nie są jednoznacznie ustalone wskazania do leczenia chorych bezobjawowych, np. w Polsce zarejestrowano lek ze wskazaniem do leczenia pacjentów z potwierdzonymi przerzutami nowotworowymi w przebiegu guzów litych (rak prostaty, płuc, sutka) oraz w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Tab. 3. Zalety i wady stosowania bifosfonianów

Zalety i wady stosowania bifosfonianów
1. Hiperkalcemia.
2. Działanie przeciwbólowe.
3. Leczenie przerzutów osteolitycznych w przebiegu raka sutka oraz osteosklerotycznych w przebiegu raka prostaty.
4. Zahamowanie destrukcji tkanki kostnej, odbudowa?
5. Sutek, szpiczak – wydłużenie czasu do progresji (BK*).
6. Ograniczenie konieczności napromieniania i interwencji chirurgicznej.
7. Poprawa jakości życia.
8. Możliwość zradykalizowania leczenia w razie remisji (BK*)?
9. Leczenie opóźniające pojawienie się przerzutów u chorych w grupie wysokiego ryzyka (dane kliniczne, badania biochemiczne) (BK*).
* BK – badania kliniczne w trakcie

Tab. 4. Kwas zoledronowy (bifosfonian trzeciej generacji) – zalety i wady

Zalety
1. Hamowanie markerów resorpcji kostnej zarówno w osoczu, jak i w moczu (N-telopeptyd).
2. Kwas zoledronowy w dawce 4 mg — bezpieczeństwo porównywalne z innymi lekami z tej grupy.
3. Skuteczność w leczeniu zmian osteosklerotycznych (typowych dla przerzutów w przebiegu raka gruczołu krokowego).
4. Potwierdzony synergizm w działaniu z taksanami.
5. Wysoki potencjał antyresorpcyjny.
6. Rejestracja na świecie i w Polsce obejmuje wszystkie rodzaje przerzutów w przebiegu nowotworów (w raku piersi, raku gruczołu krokowego, szpiczaku mnogim, niedrobnokomórkowym raku płuc i innych złośliwych nowotworach łitych).
Wady
1. Konieczne monitorowanie funkcji nerek u chorych z hiperkalcemią.
2. W trakcie leczenia przerzutów zaleca się również monitorowanie czynności nerek.
3. Celowe podawanie doustnej suplementacji preparatami wapnia oraz witaminą D.

Tab. 5. Leczenie optymalne

Leczenie:	
– chirurgiczne	8 proc.,
– napromienianiem	21 proc.,
– hormonalne	12 proc.,
– chemioterapia	8 proc.,
– prawidłowo przeprowadzone	
– skojarzone	31 proc.

Reasumując, bifosfoniany stosowane są jako leki z wyboru w ostrej i przewlekłej hiperkalcemii, zmniejszają znamienne odsetek powikłań przewlekłych i ostrych, w tym śmiertelnych. U chorych z przerzutami do kości mogą być stosowane zarów-

no samodzielnie, jak i w wybranych przypadkach z innymi lekami, takimi jak leczenie hormonalne czy cytostatyki. Dotyczy to również chorych napromienianych czy operowanych. Mimo że ich działanie reminizacyjne na zmienione przerzutowo ogniska nowotworowe jest podkreślane przez wielu badaczy, wskazania do ich stosowania u chorych klinicznie bezobjawowych nie zostały dotychczas jednoznacznie udowodnione przez niezależne ośrodki badawcze. Wyniki leczenia przerzutów do kości zależą od budowy mikroskopowej guza, zaawansowania procesu nowotworowego, lokalizacji zmian, stanu sprawności, metody leczenia, czasu ujawnienia. Nie

zależą od czasu ujawnienia, wieku chorego.

W Polsce, podobnie jak w innych krajach tylko co trzeci chory z przerzutami do kości jest leczony optymalnie, tzn. przy użyciu wszystkich – wymaganych, a uważanych za najskuteczniejsze – metod leczenia. Najmniej jest chorych leczonych chirurgicznie. Nie wynika to jednak z braku wskazań, a raczej z niekorzystnej współpracy z klinikami ortopedycznymi, albo braku możliwości takiej współpracy.

TAKTYKA LECZENIA

W jakim celu, kiedy, w jaki sposób, jak długo – są to pytania, które w taktyce leczenia przerzutów do kości nie zawsze znajdują jednoznaczne odpowiedzi. Celem leczenia jest poprawa jakości życia poprzez ograniczenie bólu, zapobieganie unieruchomieniu i rozwojowi odleżyn, leczenie hiperkalcemii, a także przedłużenie czasu przeżycia. Do aktywnego leczenia, włączając w to leczenie chirurgiczne, napromienianie czy leczenie systemowe, kwalifikują się przede wszystkim chorzy, u których oceniono, że postęp procesu nowotworowego w kościach może być albo bezpośrednią lub pośrednią przyczyną zgonu. Nawet chorzy z niewyleczonym, ale stabilnym ogniskiem pierwotnym, w dobrym stanie ogólnym, mogą się kwalifikować do leczenia przerzutów, a decyzja o wyborze metody leczenia musi być indywidualnie rozpatrzona, w zależności od oceny ewentualnych korzyści i strat, jakie poniesie chory. W wielu ośrodkach uważa się, że im szybciej rozpocznie się leczenie tym będzie ono skuteczniejsze. Dotyczy to zarówno leczenia miejscowego, jak i (u chorych na niepodatnych) systemowego. Drugą grupę stanowią chorzy, u których spodziewany czas przeżycia jest krótki i dominują objawy z innych ognisk nowotworu. Leczenie przerzutów u tych chorych ogranicza

się przede wszystkim do działania przeciwbólowego (m.in. napromienianiem) i interwencji chirurgicznych w razie złamań patologicznych. Stosuje się najczęściej różne formy napromieniania, włączając techniki napromieniania połowy ciała, czy stosowanie izotopów promieniotwórczych. Należy pamiętać, że niezależnie od sposobu leczenia, w przypadku zmian w kręgosłupie, prawidłowo dobrany (i używany) gorset może choremu poprawić sprawność ruchową i ograniczyć ból.

TAKTYKA LECZENIA – KOŚCI PODPOROWE

Przerzuty wykryte metodami obrazowymi

1. Ocena stanu sprawności i oczekiwane przeżycie.
2. Ocena celowości, ryzyka złamań i możliwości leczenia chirurgicznego:
 - a) ewentualny zabieg chirurgiczny,
 - b) zaopatrzenie ortopedyczne, rehabilitacja
3. Konsultacja radioterapeutyczna:
 - a) napromienianie, obserwacja, izotopy?
4. Leczenie systemowe, jednoczesne (?):
 - a) hormonoterapia (sutek, stercz),
 - b) chemioterapia (sutek, niedrobnokomórkowy rak płuca, szpiczak, NHL),
 - c) bifosfoniany (dożylnie, doustnie),
 - d) hiperkalcemia (profilaktyka?).
5. Pierwotne leczenie systemowe przed leczeniem miejscowym (efekt kwestionowany).
6. Rehabilitacja czynna, bierna, psychoterapia.
7. Ocena częstości i rodzaju badań kontrolnych (badania biochemiczne, obrazowe, markery).

PODSUMOWANIE

Chorych z przerzutami do kości, w zależności od taktyki leczenia można podzielić na leczonych radykalnie, przy czym pojęcie to odnosi się nie do radykalności onko-

logicznej, ale do agresywności działania oraz na leczonych objawowo. Pierwsza grupa to pacjenci, u których przewiduje się, że przerzuty w kościach mogą być bezpośrednią przyczyną zgonu. Jeżeli zmiany zlokalizowane są w kościach podporowych, postępowanie lecznicze powinna najczęściej rozpocząć konsultacja ortopedy, który musi sprecyzować czy leczenie chirurgiczne powinno być wykonane natychmiast, czy dopiero po wytworzeniu złamania patologicznego.

Następnym etapem jest konsultacja radioterapeutyczna o podobnym założeniu, przy czym dodatkowym wskazaniem do napromieniania są objawy bólowe. Prawie równoległym postępowaniem jest podawanie bifosfonianów u chorych, u których można liczyć na efekt terapeutyczny, np. osteolityczne zmiany w raku sutka lub po prostu na efekt przeciwbólowy i zapobiegawczy hiperkalcemii. Natomiast chemio- i hormonoterapia jest stosowana wyłącznie u chorych ze spodziewaną wrażliwością na to leczenie. U chorych ze zmianami w kościach płaskich chirurgia ma ograniczone zastosowanie, rzadko w przypadku złamań patologicznych żeber, kości miednicy. Leczenie w tej grupie chorych rozpoczyna się od konsultacji z radioterapeutą i następnie od leczenia systemowego.

Do grupy chorych leczonych wyłącznie objawowo należą chorzy z rozsiałym procesem nowotworowym, w którym spodziewany czas przeżycia jest krótki, a zagrożenie zgonem głównie związane z rozsiałym procesem nowotworowym. Jednak i u tych chorych w razie złamania patologicznego konieczne może być zaopatrzenie chirurgiczne, a napromienianie u chorych niereagujących na leki przeciwbólowe. Chemio- i hormonoterapii, z wyjątkiem chorych z wyraźnie spodziewaną odpowiedzią, w raku sutka i szpiczaku nie stosuje się. W obu grupach chorych decyzja o rodzaju le-

czenia powinna być podejmowana zespołowo, w celu rozpatrzenia zysków i korzyści, jakie może przynieść leczenie. Decydującą rolę odgrywa jednak chory, który powinien być szczegółowo poinformowany o rodzaju planowanego leczenia i wyrazić świadomą zgodę na leczenie, co jest szczególnie istotne w przypadku zabiegów chirurgicznych, których skutki pierwotnie pozytywne mogą ulec po kilku miesiącach *wyczerpaniu* w razie postępu procesu nowotworowego.

Nawet chorzy niekwalifikujący się do żadnego leczenia powinni być poddani zabiegom fizykoterapii, nawet w łóżku. Bierna gimnastyka i masaże mogą nie tylko zmniejszyć zaniki mięśniowe i zapobiec odleżynom, ale wpłynąć decydująco na stan psychiczny chorego.

PIŚMIENNICTWO

1. Leśniewski-Kmak K, Wojtacki J, Pawlak WZ. Wpływ leczenia cytotoksycznego na tkankę kostną. *Współczesna Onkologia* 2002; 6: 490-96.
2. Lipton A, Small E, Saad F, et al. *The bisphosphonate, Zometa (Zoledronic acid) decreases skeletal complications in both lytic and and blastic lesions: a comparison to pamidronate*. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 3: 846-54.
3. Litwiniuk M, Kopczyński Z. *Przydatność markerów obrotu kostnego w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu leczenia przerzutów nowotworowych do kości*. *Współczesna Onkologia* 2002; 6: 384-90.
4. Mundy G. *Metastasis to bone: casus, consequence & therapeutic Opportunities*. *Nature Reviews, Cancer* 2002.
5. Pawlicki M. *Leczenie przerzutów nowotworowych do kości*. Alfa medica press 1997.
6. Rosen L, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. *Zometa significantly increased the median time to first skeletal related event (SRE) patients with osteolytic bone metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC) and other solid tumors (OST)*.
7. Tattersall M. *Development in Drug Delivery: Implications for Cancer Care*. *Supportive Care* 2002; 3: 1-5.
8. Wydmański J, Tarnawski R. *Leczenie paliatywne chorych z przerzutami do kości*. *Magazyn Medyczny* 2002; 7: 19-27.
9. Wysocki PJ. *Zastosowanie bifosfonianów jako leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi*. *Współczesna Onkologia* 2002; 6, 7: 474-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Marek Pawlicki**
 Klinika Chemioterapii
 Centrum Onkologii
 – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie
 ul. Garncarska 11
 31-115 Kraków