

Poprawę jakości życia chorego w zakresie zależnym od stanu zdrowia (Health-Related Quality of Life – HRQL) lekarz onkolog osiąga zarówno poprzez leczenie przyczynowe choroby nowotworowej, jak i przez przeciwdziałanie występowaniu dolegliwości, które wynikają zarówno z przebiegu choroby, jak też ze stosowanego leczenia choroby podstawowej, ogólnego osłabienia czy chorób towarzyszących. Szpiczak plazmocytowy, podobnie jak i inne choroby rozrostowe o lokalizacji kostnej w hematologii to jednostka chorobowa, w której stosunkowo najczęściej występującym i najbardziej uciążliwym objawem zgłaszanym przez pacjentów jest ból – rzadko wyłącznie kostny, częściej mieszany, to jest złożony z kilku komponentów wymagających zwykle odrębnego traktowania terapeutycznego. Praca omawia zalecane obecnie metody terapii przyczynowej szpiczaka plazmocytozowego, czyli chemioterapię, chemioterapię połączoną z przeszczepem szpiku kostnego lub obwodowych komórek macierzystych, radioterapię, terapię z zastosowaniem bisfosfonianów oraz leczenie operacyjne w aspekcie leczenia bólu z przedstawieniem mechanizmów i dynamiki działania przeciwbólowego tych metod. Prezentowane są również sposoby monitorowania i leczenia bólu nowotworowego wg standardów zalecanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w relacji do rodzaju i fazy terapii przyczynowej w tej jednostce chorobowej, z uwzględnieniem typów bólu występujących w przebiegu szpiczaka o lokalizacji kostnej. W opracowaniu są również zawarte wskazania dla lekarzy onkologów do kierowania do specjalistycznych poradni leczenia bólu, opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Słowa kluczowe: jakość życia, ból nowotworowy, drabina analgetyczna, ból neuropatyczny, chemioterapia, radioterapia, bisfosfoniany.

Leczenie zespołów bólowych w szpiczaku

Myeloma – therapy of pain

Justyna Horbowska

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku AM w Lublinie, Hospicjum Dobrego Samarytanina w Lublinie

WSTĘP

W 1993 r. WHO wprowadziła termin *jakość życia* (QOL) definiując go jako *odczuwanie przez osobę jej sytuacji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości przez nią wyznawanego, w relacji do jej celów, oczekiwań, przyzwyczajzeń i trosk* [1]. Potrzeba odniesienia tej definicji do stanu zdrowia (HRQL) wynika m.in. z wydłużenia czasu przeżycia osób ciężko chorych, powstania metod terapii, które dając szansę uleczenia są niezwykle obciążające dla pacjentów. Najczęściej sformułowanie to pojawia się w odniesieniu do osób w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Poprawa jakości życia wymaga sprawowania opieki nad pacjentem przez zespół, w którym zadaniem lekarza jest dążenie do zniesienia odczuwanych dolegliwości somatycznych [2, 3]. Ból jest objawem wymienianym jako najbardziej uciążliwy przez chorych na szpiczaka plazmocytozowego i inne nowotwory o lokalizacji kostnej w hematologii [4]. Jednocześnie medycyna oferuje istotnie skuteczne i w większości dostępne metody przeciwdziałania jego występowaniu.

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia (niekiedy z następowym przeszczepem szpiku kostnego) jako metoda z wyboru leczenia przyczynowego szpiczaka pla-

zmocytozowego i innych nowotworów o lokalizacji kostnej w hematologii [5] jest rozpatrywana również w aspekcie leczenia bólu. Efekt przeciwbólowy wynika przede wszystkim z niszczenia komórek nowotworowych i zwiększa się proporcjonalnie do dawek chemioterapeutyków, pozostając w ścisłym związku ze skutecznością leczenia choroby podstawowej [6]. W trakcie kolejnych kuracji narasta powoli i zmniejszanie dawki leku przeciwbólowego podawanego wg drabiny analgetycznej (patrz poniżej) powinno przebiegać ostrożnie – miareczkując i utrzymując jako podstawową postać formę długo działającą leku.

Należy pamiętać, że zmniejszenie bólu po kolejnym cyklu chemioterapii może być krótkotrwałe i ból ulegnie nasileniu, kiedy chory będzie przebywał w domu.

Chemioterapia paliatywna w leczeniu bólu w stanach terminalnych czasami nie znajduje uzasadnienia – ze względu na jej uboczne skutki przy braku znaczącego bezpośredniego wpływu na zmniejszenie odczuwanego bólu [7].

BISFOSFONIANY

Szpiczak mnogi jest typem nowotworu często zlokalizowanym w układzie kostnym, gdzie przeważa osteoliza przy zahamowaniu tworzenia nowej tkanki kostnej. Jest to spowodowane wiodącą rolą czynników

The oncologist may improve Health-Related Quality of Life of oncological patients both by causal and symptomatic treatment (typical for basic or concomitant diseases, as side-effects of treatment or general weakness). Patients with myeloma bone disease and other blood cancers occurring also in bones are most vulnerable to severe pain. In bone cancers (primary or secondary location) multiple concurrent types of pain can be noticed and that is why the therapy is complicated and composed of different, separate factors (a different therapy for different pains). The study describes currently recommended methods of causal therapy, such as chemotherapy, chemotherapy connected with marrow or peripheral stem cell transplantation, radiotherapy, therapy with applying biphosphonates and surgical treatment of cancers localized in bone, and presents mechanisms and efficiency of analgesia of all of those methods. It also shows relations between symptoms and the way of giving medical attendance to patients. All the rules of pharmacological treatment of cancer pain recommended by the World Health Organization comply with the present-day requirements - subject to the phase of causal treatment. The paper also contains some indications prepared by the Polish Oncological Society directed to oncologists and relating to consultations of pain therapy by Pain Treatment Centers.

Key words: quality of life, cancer pain, 3-step analgesic ladder, radiotherapy, biphosphonates.

aktywujących osteoklasty (TNF- β interleukina 1, interleukina 6) w pobudzeniu proliferacji osteoklastów. Bisfosfoniany hamują aktywność osteoklastów i dowiedziono ich skuteczności w leczeniu hiperkalcemii związanej z chorobą nowotworową [8]. Przeprowadzone badania nie wykazały jednoznacznie wydłużenia okresu przeżycia u chorych na szpiczaka leczonych bisfosfonianami (pomimo że hamują produkcję przez osteoblasty interleukiny 6) [9, 10], natomiast została udowodniona ich wysoka skuteczność w leczeniu bólu i profilaktyce złamań patologicznych, co (w połączeniu z niwelowaniem innych objawów hiperkalcemii) daje poprawę jakości życia chorych [8, 9, 11].

Obecnie uważa się, że terapię bisfosfonianami należy rozpoczynać w momencie ustalenia rozpoznania szpiczaka, nawet jeśli nie występuje manifestacja radiologiczna (w badaniu radiologicznym ogniska osteolizy w chwili rozpoznania szpiczaka stwierdza się w blisko 80 proc. przypadków) i nie pojawił się jeszcze ból, a następnie kontynuować w stałej dawce do stwierdzenia całkowitej remisji lub przejścia choroby w stadium terminalne [10]. W leczeniu paliatywnym szpiczaka dawkowanie bisfosfonianów powinno być ściśle uzależnione od stężeń wapnia zjonizowanego we krwi [11].

Liczne badania dowodzą znaczących różnic w skuteczności poszczególnych bisfosfonianów. Pamidronian (preparat Aredia) jako bisfosfonian II generacji wykazuje działanie 100-krotnie silniejsze niż

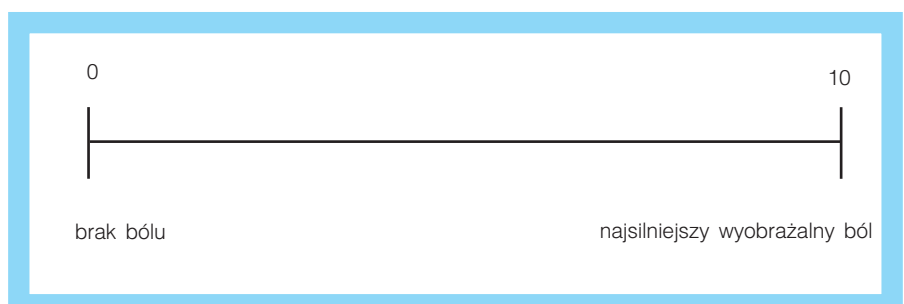
etydronian i 10-krotnie silniejsze niż klodronian (preparat Bonafos) [10].

Zoledronian (preparat Zometa) – bisfosfonian III generacji przewyższa skutecznością pamidronian przy podobnej tolerancji i bezpieczeństwie stosowania [12].

Obecnie preferowane są wlewy dożylnie bisfosfonianów, zwykle co 3 tyg. (łącznie z chemioterapią) lub raz w miesiącu ze względu na znaczną skuteczność tej formy terapii i większy komfort dla chorego (bisfosfoniany w postaci doustnej wchłaniają się w ograniczonym stopniu i powodują zwykle dolegliwości dyspeptyczne; również konieczność ich stałego przyjmowania, np. na 2 godz. przed posiłkiem bywa uciążliwa dla chorego).

RADIOTERAPIA

Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem o bardzo wysokiej podatności na promieniowanie X i znacznie mniejszej na kobaltoterapię. Terapia pierwiastkami promieniotwórczymi (np. strontem czy rhenium) wprowadzanymi do krwioobiegu chorego okazuje się nieskuteczna. Mechanizm działania przeciwbólowego nie jest do końca poznany. Uważa się, że wczesny efekt przeciwbólowy wynika z niszczenia prawidłowej tkanki kostnej, co powoduje zahamowanie wytwarzania przez komórki chemicznych mediatorów bólu (m.in. prostaglandyny, substancji P, histaminy). U niektórych chorych zmniejszenie bólu występuje dopiero po 2–8 tyg. od napromienienia, co może wskazywać na związek z niszczeniem



Ryc. 1. Skala wizualno-analogowa (ang. *visual-analogue scale – VAS*)

Drabina analgetyczna

I szczebel	II szczebel	III szczebel
NLPZ i paracetamol koanalgetyki	słabe opioidy koanalgetyki	silne opioidy koanalgetyki

Ryc. 2. Schemat WHO – drabina analgetyczna

komórek nowotworowych. U części chorych gojenie ognisk osteolitycznych następuje w ciągu 6–12 mies., co tłumaczy dalsze wydłużenie narastania działania przeciwbólowego [13].

Istnieją dwa rodzaje sytuacji, w których znajduje zastosowanie napromienianie:

- pojedyncza bolesna zmiana, zagrożająca złamaniem lub złamanie patologiczne kompresyjne (również po operacyjnej stabilizacji – maksymalnie 30 Gy w 4–10 frakcjach, aby uniknąć zaburzeń gojenia);
- uogólniony rozsiew zmian ze znaczną bolesnością i często licznymi złamaniami patologicznymi.

Przy izolowanym ognisku stosowane jest napromienianie miejscowe. Skuteczność tego leczenia w zmniejszaniu bólu występuje u ok. 80 proc. chorych [5, 13].

Stwierdzono, że zwiększanie dawki całkowitej powyżej 8 Gy nie daje wzrostu efektu przeciwbólowego. Przy mniejszych dawkach obserwowano rosnącą zależność pomiędzy dawką a efektem przeciwbólowym. Nie zaobserwowano różnic zarówno w skuteczności terapii, jak w nasileniu działań ubocznych przy terapii pojedynczą całkowitą dawką i przy frakcjonowaniu dawek [14]. Wyjątek stanowi napromienianie kręgosłupa, gdyż zastosowanie pojedynczej dużej dawki obarczone jest wysokim ryzykiem późnego popromiennego uszkodzenia rdzenia kręgowego [13].

Przy mnogich ogniskach osteolitycznych w przebiegu szpiczaka ze znaczną bolesnością i oporną na

leczenie hiperkalcemią część ośrodków stosuje technikę *szerokiego pola* – napromienianie połowy ciała (*half-body irradiation* – HBI). Typowe HBI polega na jednorazowym napromienieniu dawką 6–7 Gy górnej połowy ciała lub dawką 7–8 Gy dolnej połowy ciała. Efekt przeciwbólowy występuje po upływie 1–14 dni u 55–100 proc. chorych. Część badaczy wiąże to z cytotoksycznym działaniem promieniowania na prawidłowe komórki tkanki kostnej. Trwałe zmniejszenie bólu utrzymuje się u 60–80 proc. chorych. Ze względu na poważne skutki uboczne (2–8 proc. po napromienieniu dolnej połowy ciała i 4–32 proc. po napromienieniu górnej połowy ciała włącznie z przypadkami popromiennego zapalenia płuc prowadzącego do zgonu chorego) HBI wymaga ścisłej dozymetrii i niekiedy premedykacji [5, 13, 15].

LECZENIE OPERACYJNE

W szpiczaku leczenie operacyjne nie jest preferowaną formą terapii bólu. Często nie obserwuje się istotnej poprawy jakości życia chorego, a dolegliwości związane z zabiegiem są znaczne. Powszechnie przyjmuje się, że leczenie chirurgiczne (stabilizacja wewnętrzna lub zewnętrzna) powinno być stosowane w przypadku złamania kręgu z przemieszczeniem lub gdy miejsce ucisku rdzenia leży w polu uprzednio napromienianym u chorych z oczekiwanym przeżyciem ponad 6 tyg., gdy istnieje możliwość uzyskania stabilności kości, a stan ogólny chorego umożliwia przeprowadzenie operacji. Tradycyjną metodą leczenia operacyjnego

jest laminektomia tylna ze stabilizacją przy użyciu dystraktorów Harringtona i cementu kostnego. Według przeprowadzonych badań lepsze efekty daje zabieg, polegający na dotarciu do kręgu od przodu, wycięciu zmiany w całości i zrekonstruowaniu trzonu kręgu [16, 13].

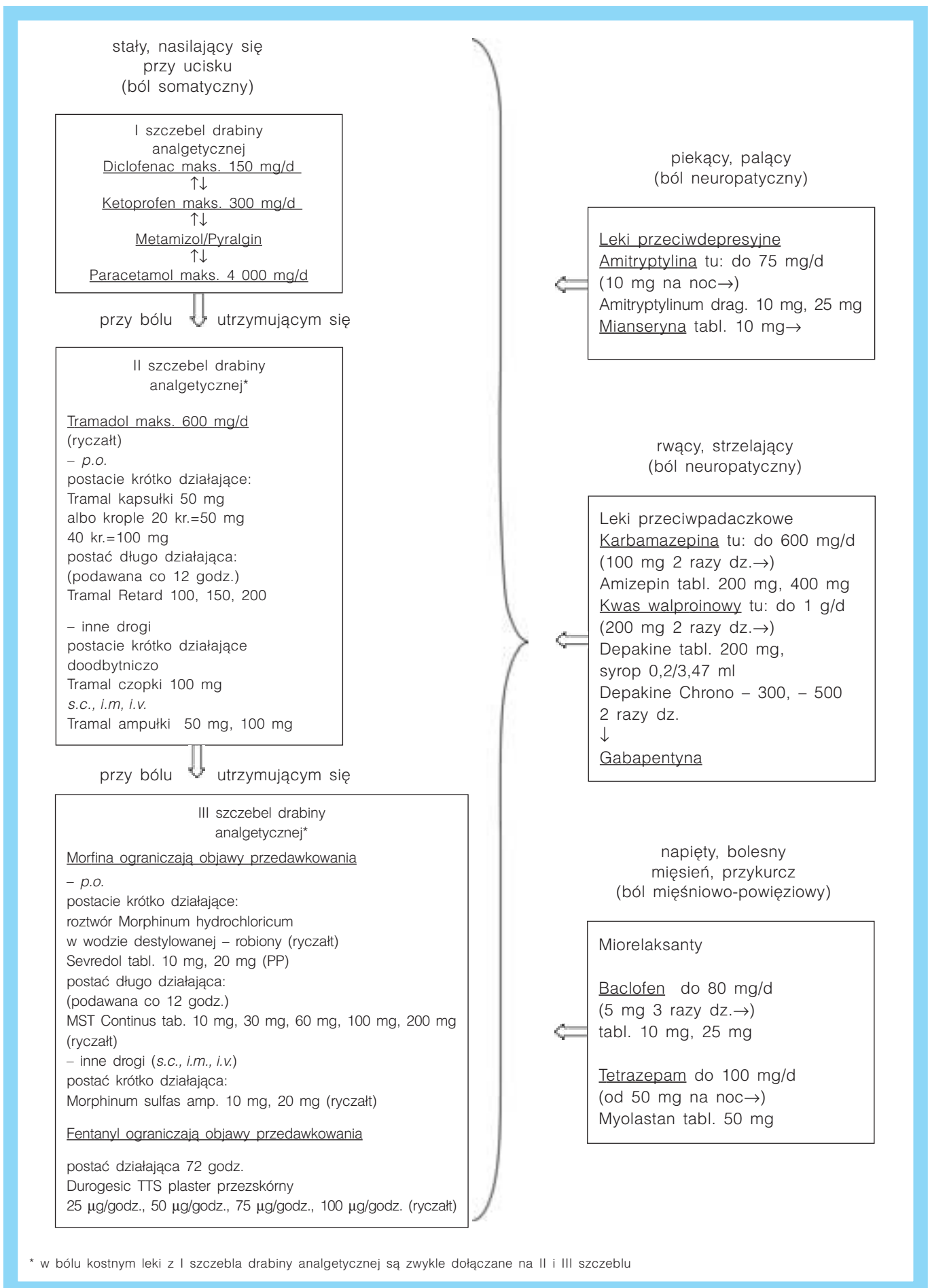
Obecnie proponowaną formą leczenia jest wertebro- lub kyfoplastyka – zabiegi polegające na wypełnianiu cementem kostnym ubytków wewnątrz uszkodzonych trzonów kręgow z ich rozprężaniem. Zaletą jest tu mniejsza inwazyjność; zabiegi mogą być wykonywane w znieczuleniu miejscowym [17].

LEKI PRZECIWBÓLOWE

Równolegle z ustalaniem rozpoznania po stwierdzeniu stałego bólu kostnego rozpoczyna się leczenie farmakologiczne bólu zgodnie z drabiną analgetyczną tj. według schematu WHO leczenia bólu nowotworowego [3, 18, 19]. Zasadą jest szybkie przechodzenie od dawek *na żądanie* i formy iniekcji do regularnego podawania leku przeciwbólowego w postaci długo działającej (poprzez ustalenie *zapotrzebowania dobowego* na lek przeciwbólowy i przeliczenia dawki dobowej na formę długo działającą) oraz płynne przechodzenie na kolejne szczeble drabiny z zachowaniem miareczkowania dawek. Przy ustalaniu natężenia bólu pomocne okazują się proste skale (np. VAS).

W bólu kostnym szczególnie skuteczne okazują się leki z *pierwszego szczebla* drabiny analgetycznej – niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz paracetamol i gdy monoterapia przy maksymalnych dawkach dobowych jest niewystarczająca, jest standardem dołączenie niesteroidowego leku przeciwzapalnego do opioidu na kolejnych szczeblach [20].

Terapia NLPZ niesie ze sobą m.in. ryzyko uszkodzenia funkcji nerek, wątroby, zaburzeń krzepnięcia i krwawień, powstawania nad-



Ryc. 3. Schemat leczenia farmakologicznego bólu w nowotworach o lokalizacji kostnej

żerek błony śluzowej żołądka. Warto więc stosować paracetamol lub dobierać formy doustne niesteroidowych leków przeciwzapalnych, czy inhibitory COX-2.

Jeśli tak leczony chory zgłasza sporadycznie występujące bóle przebijające przy braku bólu stałego, powinien otrzymywać dodatkowo *na żądanie* odpowiednią dawkę ratującą przyjmowanego leku w postaci krótko działającej.

Rozrastająca się patologiczna tkanka, wywierając mechaniczny ucisk na przebiegające w pobliżu włókna nerwowe, może dodatkowo powodować ból neuropatyczny. Również leczenie przyczynowe może wywoływać tego rodzaju dolegliwości. Chemioterapia bywa przyczyną polineuropatii (np. cisplatyna, alkaloidy barwinka), radioterapia i zabiegi operacyjne na układzie kostnym często powodują uszkodzenie miejscowe nerwów przebiegających w odpowiedniej okolicy [21].

O ile przebudowa tkanki kostnej w wyniku skutecznego leczenia może zmniejszać ucisk na nerw, uszkodzenia na skutek kontynuacji chemioterapii mimo symptomów rozpoczynającej się polineuropatii, jak również powstałe w wyniku przecięcia nerwu w trakcie zabiegu operacyjnego lub jego miejscowego zniszczenia napromienianiem mają charakter nieodwracalny. To oznacza, że pacjent, nawet pozostając w wieloletniej remisji, będzie miał dolegliwości typu neuralgii. Leki podawane wg szczebli drabiny analgetycznej są tu często niewystarczające. Zastosowanie znajdują natomiast leki działające na układ nerwowy – koanalgetyki w bólu nowotworowym [3, 20].

Ze względu na zwykle przewlekły charakter bólu preferowane są leki w postaci doustnej, w nieznanym stopniu upośledzające aktywność psychoruchową oraz o stosunkowo niewielkiej toksyczności – niewymagające monitorowania. Zwykle za le-

ki z wyboru w bólu neuropatycznym są uważane trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Leki drugiego rzutu oraz stosowane w politerapii to leki przeciwpadaczkowe. Zasadą jest rozpoczynanie leczenia od najmniejszych dawek i powolne miareczkowanie – efekty leczenia są tu wydłużone w czasie. Przy nieskuteczności łącznej terapii lekami z obu grup należy zmieniać lek w obrębie grupy aż do uzyskania zadowalającego efektu. O konieczności zmiany leku świadczy pojawienie się objawów ubocznych terapii – w leczeniu bólu nie osiągamy dawek maksymalnych.

Warto pamiętać, że charakter bólu neuropatycznego może sugerować wybór leku. Przy bólu określanym jako rwący, strzelający często skuteczne okazują się leki przeciwpadaczkowe, przy stałym uczuciu pieczenia na obszarze większym niż okolica domniemanego uszkodzenia oraz przy *przeculicy* skóry – leki przeciwdepresyjne.

Przy braku skuteczności takiej terapii bólu neuropatycznego należy rozważyć zastosowanie leków blokujących receptory NMDA czy metod inwazyjnych (np. blokady, neurolyzy).

W szczególnym przypadku ucisku na rdzeń kręgowy, oprócz omówionych wyżej metod (radioterapia, leczenie operacyjne i farmakologiczne) w leczeniu bólu znajduje zastosowanie terapia steroidami. Niekiedy steroidy są stosowane również przy innych lokalizacjach kostnych szpiczaka, częściej u chorych terminalnych.

Przeprowadzono liczne badania dotyczące profilaktyki polineuropatii po chemioterapii [22, 23]. Jedną z dróg było stosowanie równoległe z chemioterapią leków przeciw bólowi neuropatycznemu (leki przeciwpadaczkowe, agoniści receptora alfa 2), drugą szeroko rozumiane leki neuroprotektoryjne (np. witamina E podawana przy terapii cisplatyną). Na uwagę zasługuje badanie *in vi-*

tro, przeprowadzone na komórkach nerwowych, inkubowanych z amifostyną (Ethyol) i cisplatyną, które dało wysoce pozytywne efekty [24]. Wobec stosunkowo częstego występowania polineuropatii po chemioterapii można rozważyć możliwość zastosowania leku neuroprotektoryjnego równoległe z chemioterapią (np. witaminy B₆) i dołączenia lub zamiany na Ethyol przy pierwszych symptomach polineuropatii, jeśli wywołujący ją chemioterapeutyk wydaje się skuteczny w leczeniu choroby podstawowej. Jednak dotychczasowe badania nie potwierdzają pełnej skuteczności żadnego z badanych leków [25].

Przy powierzchownej lokalizacji zmian kostnych w polu przyczepów mięśni i ścięgien bólowi kostnemu może towarzyszyć ból mięśniowo-powięziowy. W leczeniu tego typu bólu jako koanalgetyki znajdują zastosowanie miorelaksanty w dawkach standardowych.

Przy stosowaniu opisanych zasad leczenie bólu w szpiczaku może być często w całości prowadzone przez hematologa lub onkologa. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej określiło wskazania do skierowania do poradni przeciwbólowej [26]. Są to:

- ▶ nieskuteczność standardowego leczenia,
- ▶ brak możliwości ustalenia rozpoznania,
- ▶ nasilone działania uboczne leków przeciwbólowych,
- ▶ szybkie narastanie zapotrzebowania na opioidy,
- ▶ szczególne sytuacje wskazujące na możliwość zastosowania specjalistycznych metod leczenia przeciwbólowego,
- ▶ diagnostyka i leczenie psychologiczne.

Autorka składa podziękowania Pani prof. dr hab. Annie Dmoszyńskiej i Pani dr med. Ewie Wąsik-Szczypanek za pomoc w powstaniu tej publikacji.

PIŚMIENICTWO

1. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research* 1993; 2: 153-9.
2. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva, World Health Organization 2002.
3. Twycross R. *Introducing Palliative Care*. Radcliffe Medical Press 1999; 61-99.
4. George ED, Sadvovsky R. *Multiple myeloma: recognition and management*. *Am Fam Physician*, 1999; 59: 1885-94.
5. Dmoszyńska A (red.). *Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych*. Wyd. II, Folium, Lublin 1999.
6. Gulbrandsen N, Wisløff F, Brinch L, Carlson K, Dahl IM, Gimsing P, Hippe E, Hjorth M, Knudsen LM, Lamvik J, Lenhoff S, Løfvenberg E, Nesthus I, Nielsen JL, Turesson I, Westin J. *The Nordic Myeloma Study Group, Health-related quality of life in multiple myeloma patients receiving high-dose chemotherapy with autologous blood stem-cell support*. *Med Oncol* 2001; 18: 65-77.
7. Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. *Role of health-related quality of life in palliative chemotherapy treatment decisions*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1056-62.
8. Kanis JA, McCloskey EV. *Bisphosphonates in multiple myeloma*. *Cancer* 2000; 88: 3022-32.
9. Berenson JR. *Skeletal Metastases/Hypercalcemia*. *Classic Pap Curr Comments* 1999; 4: 387-93.
10. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight R. *Efficiency of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma*. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
11. Lamy O, Jenzer-Closuit A, Burckhardt P. *Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease*. *J Intern Med*. 2001; 250: 73-9.
12. Berenson JR. *Myeloma – the therapeutic challenge*. *Med Klin* 2000; 95: 19-21.
13. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. *Bone metastases: pathophysiology and management policy*. *J Clin Oncol* 1991; 3: 509-24.
14. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, Howard CW, Rodger A. *Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules*. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109-16.
15. Miszczyk L. *Ocena skuteczności napromieniania połowy ciała jako paliatywnej i przeciwbólowej radioterapii u chorych z mnogim rozsiewem nowotworowym w kośćcu*. *Przegl Lek* 2001; 58: 431-4.
16. Ratanatharathorn V, Powers WE. *Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and guidelines for management*. *Cancer Treat Rev* 1991; 18: 55-71.
17. Zarzycki D. *Werteoplastyka i kyfoplastyka w leczeniu złamań kompresyjnych trzonów kręgowych*. II Międzynarodowe Sympozjum Postępy w Leczeniu Bólu, Ból 2002; 3: 26.
18. World Health Organization: *Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability*. WHO, Geneva 1996.
19. WHO Collaborating Centre for Palliative Cancer Pain, *Looking forward to cancer pain relief for all. International Consensus on the Management of cancer pain*. CBC, Oxford 1997.
20. Hilgier M. *Leczenie bólów nowotworowych*. *Nowa Klin* 2000; 7: 993-9103.
21. Roos DE, Davis SR, O'Brien PC, Hoskin PJ, Spry NA, Burmeister BH, Turner SL, Bernshaw DM. *Eligibility audits for the randomized neuropathic bone pain trial (TROG 96.05)*. *Australia's Radiol* 2000; 44: 303-7.
22. Eckel F. *Prophylaxe der Oxaliplatin-induzierten Neuropathie mit Carbamazepin. Eine Pilotstudie*. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 78-82.
23. Bove L. *A pilot study on the relation between cisplatin neuropathy and vitamin E*. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20: 277-80.
24. Verstappen CC. *In vitro protection from cisplatin-induced neurotoxicity by amifostine and its metabolite WR1065*. *J Neurooncol* 1999; 44: 1-5.
25. Quasthoff S. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. *J Neurol* 2002; 249: 9-17.
26. Jarosz J, Hilgier M. *Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu bólów u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową W: Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce (red.) M. Krzakowski, P. Siedlecki. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Warszawa 1999.*

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. Justyna Horbowska
 Klinika Hematoonkologii
 i Transplantacji Szpiku
 ul. Jaczewskiego 8
 20-954 Lublin
 e-mail: justyna555@o2.pl