

Jedną z metod leczenia przerzutów do kości w przebiegu choroby nowotworowej jest miejscowe napromienianie. W bólach kostnych o znacznym nasileniu, kiedy niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i opioidy nie przynoszą oczekiwanego efektu, zastosowanie radioterapii u ok. 80 proc. chorych powoduje zmniejszenie dolegliwości bólowych. Leczenie przerzutów do kości stanowi znaczną część pracy wykonywanej w zakładach radioterapii, znajdując zastosowanie u ok. 40 proc. wszystkich napromienianych chorych. Klasycznymi wskazaniami do tej formy terapii są dolegliwości bólowe, dokonane złamanie patologiczne kości. Przerzut do kości bez towarzyszących dolegliwości bólowych lub zaburzeń neurologicznych może nie stanowić jednoznacznego wskazania do paliatywnej radioterapii w opinii niektórych badaczy. W przypadku złamania patologicznego kości długiej, w pierwszej kolejności winno się dążyć do jej zaopatrzenia chirurgicznego, a następnie w dalszej kolejności uzupełniająco napromieniać. Napromienianie ma na celu zniszczenie resztkowego nacisku nowotworowego pozostającego w łożu pooperacyjnej, stwarzając warunki do uzyskania pełnego wygojenia złamania. Natomiast złamanie patologiczne w żebrach, mostku, kościach miednicy jest typowym wskazaniem do samodzielnej radioterapii.

Ogólną zasadą leczenia chorych z przerzutami do kości winna być jak najmniejsza uciążliwość terapii (krótki czas leczenia, nieskomplikowane planowanie). Z tego też powodu przede wszystkim należy uwzględnić w napromienianiu schemat 1-dniowego leczenia z zastosowaniem wysokich dawek frakcyjnych. Takie napromienianie jest równoważne pod względem efektywności metodom frakcjonowania, w których stosuje się wyższą dawkę całkowitą, ale w dłuższym czasie leczenia. Również nie stwierdzono w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych, aby efekt przeciwbólowy po zastosowanej radioterapii zależał jednoznacznie od rodzaju utkania histopatologicznego nowotworu.

Ucisk rdzenia kręgowego, spowodowany przerzutem nowotworowym wymaga szybkiej diagnostyki oraz natychmiastowego wdrożenia lecze-

Radioterapia jako metoda leczenia paliatywnego przerzutów do kości

Radiotherapy as a method of palliative treatment of bone metastases

Piotr Milecki

Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu

WSTĘP

Przerzuty odległe do układu kostnego w przebiegu choroby nowotworowej stanowią jedną z głównych przyczyn niepowodzenia w leczeniu onkologicznym. Spośród nowotworów złośliwych największą liczbę przerzutów do kości stwierdza się w przebiegu raka gruczołu piersiowego oraz gruczołu krokowego. Nowotwory powyższe są odpowiedzialne za ok. 80 proc. wszystkich zmian przerzutowych w układzie kostnym [1]. Do innych nowotworów mających duży udział w ogólnej liczbie chorych z przerzutami w układzie kostnym należy zaliczyć szpiczaka mnogiego, raka płuca, raka pęcherza moczowego.

Pomimo tego, że przerzut w układzie kostnym w znaczący sposób determinuje czas przeżycia chorych, to jednak z drugiej strony lokalizacja przerzutu właśnie w układzie kostnym stwarza dla znacznej części chorych nadal możliwość ich efektywnego leczenia. Jest to szczególnie istotne, ponieważ średni czas przeżycia chorych z przerzutami do układu kostnego (od 3,5 mies. do ponad 30 mies.) jest ponaddwukrotnie dłuższy niż w przypadku przerzutów do narządów mięszczywych [2]. Zaniechanie leczenia lub też leczenie nieefektywne w tej grupie chorych może stać się przyczyną wystąpienia wielu komplikacji, takich jak intensywny ból, złamania patologiczne kości, hiperkalcemii czy porażenia kończyn w wyniku ucisku rdzenia kręgowego [3]. Radioterapia stanowi jedną z najbardziej efektywnych metod leczenia, biorąc pod uwagę jej skuteczność, a z drugiej strony niewielkie objawy uboczne. Szczególnie dla chorych w złym stanie ogólnym lub z bardzo krótkim przewidywanym czasem przeżycia radioterapia stanowi niejednokrotnie jedyną opcję leczenia i jest metodą z wyboru. Nadal jednak toczą się dyskusje dotyczące najodpowiedniejszej formy frakcjonowania radioterapii, dawki całkowitej, czy też sposobu kojarzenia tej formy terapii z innymi metodami leczenia, jak stront-terapią, bisfosfonianami, leczeniem operacyjnym [4, 5]. Wydawałoby się, że leczenie paliatywne przerzutów do kości nie powinno budzić żadnych kontrowersji, jednak z powodu odmienności oko-

lic anatomicznych, różnej liczebności przerzutów u danego chorego, niejednorodności rozpoznania histopatologicznych oraz różnorodności sposobów frakcjonowania dawki i jej specyfikacji, jak również niedoskonałości sposobu oceny bólu u chorych, niejednokrotnie trudno jest jednoznacznie wskazać najlepszy sposób leczenia, zwłaszcza że wyniki badań klinicznych mogą nie uwzględniać całej złożoności problematyki, dotyczącej leczenia przerzutów [6, 7].

SPOSÓB FRAKCJONOWANIA I DAWKA CAŁKOWITA

Głównym objawem w przerzutach nowotworowych do kości jest ból, który jest odnotowywany u ponad 80 proc. chorych. Dodatkowo ból kostny należy do tej grupy dolegliwości bólowych, które są szczególnym wyzwaniem dla terapii farmakologicznej. Współistnienie niejednokrotnie komponenty neuropatycznej powoduje dodatkowe nasilenie cierpienia u chorych, prowadząc do ograniczenia ich życiowej mobilności. Niekiedy dochodzi do jej najtragiczniejszej eskalacji, jaką jest porażenie, będące wynikiem uszkodzenia rdzenia kręgowego w wyniku jego ucisku [8, 9].

Chorzy z obecnością przerzutów w układzie kostnym wymagają niejednokrotnie stosowania wysokich dawek leków opioidowych w połączeniu z dużą ilością koanalgetyków. Z tego też względu zastosowanie efektywnej metody leczenia przy minimalnej jej toksyczności, umożliwiającej obniżenie lub nawet wycofanie się ze stosowania wielu leków prowadzi do poprawy jakości życia chorych, co stanowi niezwykle istotny cel terapii.

Spadek nasilenia bólu w wyniku zastosowanej radioterapii jest osiągalny u większości chorych, tj. 70–80 proc., a można go oczekiwać od pierwszych dni od rozpoczęcia radioterapii. W czasie do 3 mies. od zakończenia napromieniania ulgę odczuwa ok. 80 proc. chorych [10]. Niestety, efekt przeciwbólowy maleje z upływem czasu. Około 60 proc. chorych po ok. roku lub później odczuwa narastanie dolegliwości bólowych w obszarze już uprzednio napromienianym.

nia napromienianiem. Najczęściej stosowaną strategią napromieniania jest radioterapia prowadzona przez kilka dni dawki do dawki całkowitej ok. 20 Gy lub w jednorazowej dawce frakcyjnej 8 Gy. Należy podkreślić, że w każdym przypadku przerzutu do kości należy rozważyć możliwość włączenia leczenia bisfosfonianami.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, radioterapia, bisfosfony.

Jak dotychczas nie jest dokładnie poznany mechanizm działania przeciwbólowego radioterapii. Prawdopodobnie w znacznej części efekt ten jest wynikiem oddziaływania na komórki wydzielające chemiczne mediatory odpowiedzialne za powstanie bólu, np. prostaglandyny oraz peptydy neurogenne. Drugi mechanizm odpowiedzialny za efekt przeciwbólowy jest prawdopodobnie wynikiem efektu cytotoksycznego, zachodzącego w samej komórce nowotworowej. Ten ostatni jest odpowiedzialny za późniejszy efekt przeciwbólowy radioterapii [11]. Prawdopodobnie też efekt cytostatyczny zależny jest od wielkości zaaplikowanej dawki w ognisku przerzutowym (zależność dawka – efekt). Z tego też względu u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez innych ognisk przerzutowych, efektywne leczenie miejscowe przerzutów w kości może przełożyć się na długość życia pacjentów. Uzasadnione jest wówczas rozważenie zastosowania dawki całkowitej zbliżonej do poziomu stosowanych w terapii radykalnej, tj. ok. 4 000–5 000 cGy. Arcangeli i wsp. [12] rekomendują stosowanie dawek przekraczających 4 tys. cGy u wybranych chorych, rokujących dłuższe przeżycie, uważając, że dla efektu radioterapii podczas leczenia ognisk przerzutowych w kości istnieje zależność dawka – efekt. Zastosowanie wyższych dawek całkowitych wg tych autorów może wydłużyć okres bezobjawowy (bezbólowy) po leczeniu napromienianiem. Jednak jak dotychczas nie jest to pogląd jednoznacznie akceptowany. Radioterapia w przedziale tak wysokich dawek, tj. 4 000–5 000 cGy powoduje zniesienie bólu w 70–100 proc., a remineralizację kości w 60–80 proc. Jednak u chorych z przewidywanym krótkim czasem przeżycia dotychczasowe wyniki klinicznych badań randomizowanych nie potwierdzają, aby eskalacja dawki powodowała uzyskanie zysku terapeutycznego w stosunku do terapii 1-dniowej z wyższą dawką frakcyjną. Z tego też względu, biorąc pod uwagę zarówno aspekt ekonomiczny oraz jakość życia chorych, nie ma w chwili obecnej jednoznacznego uzasadnienia do prowadzenia terapii w sposób frakcjonowany, przedłużający terapię. Jest to niezwykle istotne, zwłaszcza dla tych chorych, u których przewidywany czas przeżycia jest stosunkowo krótki. Z tego też względu każdy dodatkowy dzień spędzony w zakładzie radioterapii podczas leczenia napromienianiem, a dodatkowo uciążliwość związana z transportem, czy też pobyt w oddziale szpitalnym przyczyniają się do istotnego pogorszenia jakości życia u tych chorych.

Powstaje pytanie o minimalną skuteczną dawkę napromieniania, która mogłaby prowadzić do uzyskania pożądanego efektu przeciwbólowego. Na przestrzeni wielu lat przedział dawek jednorazowych stosowanych w terapii przeciwbólowej przerzutu do kości wynosił od 4 Gy poprzez 6 Gy i dalej 8 Gy, 10 Gy, 12 Gy, a nawet do 15–18 Gy. Generalnie istnieje przekonanie, że jednorazowa dawka 4 Gy powoduje mniejszą

odpowiedź przeciwbólową, która wynosi niewiele ponad 40 proc. [13, 14, 15], czyli poniżej tej, którą można uzyskać w wyniku zastosowania wyższej dawki. Z drugiej strony bardzo duże dawki frakcyjne, dochodzące do 15–18 Gy nie skutkują już wzrostem odpowiedzi przeciwbólowej. Według doniesień przedstawionych przez Vargha i wsp. [16] oraz Penna i wsp. [17] ogólna odpowiedź przeciwbólowa, będąca wynikiem zastosowania takiej formy terapii wynosi ok. 90 proc. Wobec tego wydaje się, że najbardziej optymalnym sposobem napromieniania jest zastosowanie bądź jednorazowego napromienienia wysoką dawką 8 Gy z ewentualnym jej powtórzeniem lub też typowego schematu *short*: 5 razy 4 Gy.

Leczenie wysoką dawką frakcyjną może powodować u niektórych chorych osiągnięcie wcześniejszej odpowiedzi przeciwbólowej. Jednak z drugiej strony, u części tak leczonych chorych odnotowuje się częstsze występowanie zespołu paradoksalnego zwiększenia bólu, tzw. *flare syndrom* [18]. Jak dotychczas wyniki badań randomizowanych, porównujących główny efekt leczenia (działanie przeciwbólowe) oraz powikłania popromienne nie uwidaczniają istotnych różnic w indeksie terapeutycznym dla radioterapii prowadzonej według różnych schematów frakcjonowania: 1 raz 800 cGy vs 10 razy 300 cGy vs 4 razy 500 cGy vs 6 razy 400 cGy vs 15 razy 200 cGy.

W dużym badaniu randomizowanym obejmującym 765 chorych z przerzutami do układu kostnego, które zostało przeprowadzone przez *Bone Pain Trial Working Party*, zostały porównane następujące sposoby frakcjonowania dawki: 1 raz 8 Gy vs 5 razy 4 Gy vs 10 razy 3 Gy [19]. Przeżycie ogólne po 12 mies. dla całej grupy wynosiło 44 proc. i nie różniło się w poszczególnych ramionach. Nie stwierdzono też różnic pomiędzy grupami w szybkości i nasileniu odpowiedzi przeciwbólowej oraz czasie nawrotu dolegliwości. Jedynie w grupie chorych napromienianych jednorazowo 2-krotnie częściej zaistniała konieczność wprowadzenia powtórnej radioterapii. Również randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone przez *Dutch Bone Metastasis Study Group* na grupie liczącej 1 171 chorych, w którym porównano 2 sposoby leczenia, tj. 1 raz 8 Gy vs 6 razy 4 Gy nie potwierdziło wyższości stosowania wyższych dawek całkowitych [20]. Z tego też względu dawka frakcyjna ok. 8 Gy wydaje się być optymalną w terapii przerzutów do układu kostnego z punktu widzenia efektu terapeutycznego, ekonomii i jakości życia chorych. Napromienianie jednorazową dawką frakcyjną powoduje uzyskanie częściowej odpowiedzi przeciwbólowej u ok. 80 proc. chorych, a u ponad 40 proc. chorych dochodzi do całkowitego ustąpienia dolegliwości bólowych w ciągu 3–12 mies. [21].

Kolejnym zagadnieniem związanym z leczeniem przerzutów do kości jest efektywność radioterapii w zależności od histopatologii

Bone system is one of the frequent sites of distant metastases of cancer. Bone metastases may cause pain and pathologic fractures, or even a cord compression syndrome with severe neurologic symptoms. Radiotherapy play in such case an important role in treatment apart surgery, chemotherapy, hormonal therapy, and bisphosphonates. Treatment of bone metastases constitutes a significant proportion of the work load of radiotherapy departments, approximately 40%.

Typical indications for radiotherapy are pain, pathological bone fracture, and prophylactic irradiation of bone metastases that could cause in spinal cord compression or fracture. The principle rule of management of patients with bone metastases should be the simplicity of treatment no additional side effects in relation to expected short life of patients. Thus, single high-dose fraction plays an important role in irradiation of bone metastases. Currently the optimal schedule of fractionation and total dose are unknown, although probably the lowest optimal dose is 8 Gy. Such conclusion is based on results from few randomized trials which compared the treatment results of single fractionation of 8 Gy with other schedules as 6 x 4 Gy or 5 x 4 Gy. Lower single-dose of 4 Gy may play the some role in retreatment since produces overall response rate of 40%. On the other hand, the high single-dose of 15–18 Gy does not give any advantage over moderate hypofractionation single fraction dose (8 Gy). In case of multiple bone metastases half-body irradiation (HBI) with application of single dose of 8–10 Gy or in fractionation schedule 5 x 3 Gy can achieve complete pain relief in over 20% of patients and decrease markedly in the remaining cases (70%). This mode of irradiation is effective and safe with only modest side effects. It may play an important role in management of patients with prostate cancer and multiplex myeloma.

Some controversies are concerned with retreatment of previously irradiated bone metastases in case of pain recurrence. In such cases particular attention should be paid for late side effects of treatment.

The mechanism by which radiotherapy achieves analgesia is not understood and probably is a mixed

przerzutu kostnego. Generalnie nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie napromienianiem w zależności od typu histologicznego nowotworu [22]. Odnotowano jednakże, że zmiany kostne wywołane przerzutami raka nerki i płuca ulegają wolniejszemu uwapnieniu, niż ma to miejsce, np. w raku gruczołu piersiowego i gruczołu krokowego. Jest to najprawdopodobniej związane z większym ubytkiem macierzy kostnej w grupie tych pierwszych nowotworów, co wymaga dłuższego czasu na uzupełnienie *ubytku kostnego*. Generalnie przyjmuje się, że wstępna ocena efektu terapii (ocena bólu) nie powinna być dokonywana wcześniej niż po ok. 4 tyg. od zakończenia napromieniania, natomiast odpowiedź radiologiczna, jeżeli będzie w ogóle zauważalna, pojawia się w znacznie późniejszym czasie.

Kolejnym problematycznym tematem jest zasadność wdrożenia kolejnej serii napromieniania u chorych, u których nie uzyskano zadowalającego efektu terapeutycznego po pierwszej radioterapii. Jak dotychczas nie ma jednoznacznych danych klinicznych wskazujących na celowość wdrożenia powtórnej radioterapii, gdy nie uzyskano efektu przeciwbólowego podczas pierwszego napromieniania lub u tych chorych, u których nastąpił w krótkim czasie nawrót dolegliwości bólowych.

TECHNIKA RADIOTERAPII

Oczywistym jest, że planowanie radioterapii powinno w minimalnym zakresie opierać się na planowaniu przy udziale symulatora (aparatu rentgenowski z opcją podglądu TV). W wielu sytuacjach klinicznych należy rozważyć zastosowanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Powyższe badania mogą determinować właściwe określenie rozległości procesu chorobowego. Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących marginesów stosowanych w radioterapii wokół zmian przerzutowych. Dla przerzutów w kręgosłupie zmiana winna być objęta z marginesem 2 kręgów od góry i dołu, natomiast dla innych lokalizacji najczęściej ma zastosowanie margines ok. 2 cm wokół zdefiniowanego obrazowo przerzutu lub objęcie polem napromienianym całej kości, w której znajduje się przerzut.

Równie niezwykle istotnym elementem planowania jest specyfikacja dawki w obszarze zmienionej nowotworowo kości. Ten aspekt radioterapii powoduje, że w przypadku napromieniania zmian położonych głęboko pod powierzchnią skóry, np. przerzut w odcinku lędźwiowym, gdy dawka jest specyfikowana na tzw. maksimum, rzeczywista dawka zdeponowana w obszarze kości jest znacznie mniejsza, co może być niekiedy przyczyną błędnego przekonania o miernej efektywności leczenia napromienianiem. Z tego też względu w każdym przypadku należy dokładnie określić sposób specyfikacji dawki.

Oddzielnego potraktowania wymaga radioterapia mnogich przerzutów w układzie

kostnym. W tym przypadku zastosowanie radioterapii miejscowej, obejmującej tylko jedną zmianę przerzutową może nie spełniać swojej roli. Z tego też powodu winno się rozważyć zastosowanie napromienienia połowy ciała (*half-body irradiation*), w zależności od umiejscowienia przerzutów do jej górnej lub dolnej połowy ciała. Poprzez zastosowanie dużego pola, obejmuje się wszystkie zmiany przerzutowe [23]. Najczęściej stosowana dawka dla górnej połowy ciała wynosi ok. 6 Gy, a dolnej 8 Gy. Taki rozkład dawki wynika z odmiennej toksyczności radioterapii dla górnej części ciała (płuca) w stosunku do części dolnej.

ZESPÓŁ UCISKU RDZENIA KRĘGOWEGO

Osobnego omówienia wymaga zagrażający zespół kompresji rdzenia kręgowego będący wynikiem przerzutów do kręgosłupa, który jest definiowany jako zespół objawów neurologicznych, wskazujących na stopniową dysfunkcję czynnościową rdzenia kręgowego, będącego wynikiem ucisku przez patologicznie zmieniony kościec w przebiegu procesu nowotworowego lub masy nowotworowej na rdzeń kręgowy i/lub jego naczyń krwionośnych. Charakterystycznym elementem tego zespołu jest stopniowa ewolucja objawów klinicznych w trakcie jego przebiegu, takich jak ból, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia czucia, dysfunkcja układu autonomicznego. Pełne potwierdzenie tego zespołu jest możliwe po dokonaniu badań diagnostycznych (potwierdzony histologicznie proces nowotworowy, zdjęcie rentgenowskie kośćca, scyntygrafia układu kostnego, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, badanie neurologiczne). Ogólna strategia postępowania terapeutycznego obejmuje ustalenie rozpoznania (obszar zajęty przez zmiany nowotworowe, ocena stanu kręgów, patomechanizm uszkodzenia rdzenia kręgowego; ucisk kostny, ucisk przez guz, stabilność kostna, diagnoza histologiczna). W sytuacji progresji objawów niezbędne jest włączenie radioterapii w trybie pilnym, albowiem jednym z najważniejszych czynników prognostycznych jest stan neurologiczny chorego przed rozpoczęciem leczenia [24]. Napromienianie winno się skojarzyć z leczeniem sterydami, które stosuje się najczęściej we wstępnej dawce 10 mg *i.v.*, a następnie od 4 do 24 mg co 6 godz. W przypadku uzyskania stabilnego obrazu klinicznego można zredukować dawkę dexamethasonu do 4–8 mg *p.o.* co 6 godz., a w dalszej kolejności redukcja dawki jest dokonywana wg ogólnych zasad.

W zmianach przerzutowych zawsze należy rozważyć zastosowanie podawania bisfosfonianów we wlewie dożylnym (pamidronian w dawce 90 mg lub najnowszej generacji bisfosfonianów, tj. *zoledronic acid* – zometeta w dawce 4 mg w 15-minutowym wlewie *i.v.*). Ten ostatni charakteryzuje się znacznie większą możliwością hamowania aktywności osteoklastów niż pamidronian, tj. od 100 do nawet 850 razy. Zometeta w

response both due to tumor shrinkage and inhibition of pain mediators (prostaglandins, neurogenic peptides). It is worthy to add that bisphosphonates may play a substantial role in decreasing the pain, hypercalcemia, and other complications connected with bone metastases. Thus bisphosphonates should be a part of treatment of patients with bone metastases.

Key words: bone metastases, radiotherapy, palliative treatment, bisphosphonates.

chwili obecnej jest jednak zarezerwowana w naszym kraju do leczenia hiperkalcemii. Ponadto podnoszone jest przez niektórych autorów działanie przeciwnowotworowe [25, 26]. Również sposób podania w pojedynczym wlewie dożylnym w dawce 4 mg w przeciągu 15 min jest bardziej przyjaznym od długiego wlewu dożylnego, czy też przyjmowania doustnego znacznej liczby tabletek przez chorych niejednokrotnie będących w złym stanie ogólnym.

Przeciwwskazaniem do radioterapii w przypadku zespołu ucisku rdzenia kręgowego są:

- brak potwierdzenia procesu nowotworowego,
- brak stabilności układu kostnego kręgosłupa,
- ucisk przez kość rdzenia kręgowego,
- uprzednia radioterapia w tym samym miejscu,
- szybka progresja w trakcie radioterapii.

W podsumowaniu można stwierdzić, że radioterapia paliatywna coraz częściej w jednodzielnym schemacie napromieniania u chorych z przerzutami do układu kostnego wraz z leczeniem przeciwbólowym oraz bisfosfonianami przyczynia się w istotny sposób do poprawy jakości życia chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Bonjour JP, Rizzoli R. *Patho-physiological aspects and therapeutic approaches of tumoral osteolysis and hypercalcemia*. Recent Results Cancer Res 1989; 116: 29-39.
2. Eble MJ, Eckert W, Wannemacher M. *Value of local radiotherapy in treatment of osseous metastases, pathological fractures and spinal cord compression*. Radiologe 1995; 35 (1): 47-54.
3. Sim FH, Frassica FJ, Frassica DA. *Metastasis bone disease: Current concepts of clinicopathophysiology and modern surgical treatment*. Ann Acad Med 1992; 21: 274-9.
4. British Association of Surgical Oncology Guidelines. *The management of metastatic bone disease in the United Kingdom*. The Breast Specialty Group of the British Association of Surgical Oncology. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 3-23.
5. Bates T, Yarnold JR, Blitzer P, Nelson OS, Rubin P, Maher J. *Bone metastasis consensus statement*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 215.
6. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. *Bone metastases: review and critical analysis of radiation allocation trials of local field treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 1-18.
7. Blitzer PH. *Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis*. Cancer 1985; 55: 1468.
8. Bach F, Agerlin N, Sorensen JB, Boge-Rasmussen T, et al. *Metastatic spinal cord compression in patients with lung cancer*. Ugeskr Laeger 1996; 158: 5606-10.
9. Solberg A, Bremnes RM. *Metastatic spinal cord compression: diagnostic delay, treatment, and outcome*. Anticancer Res 1999; 19: 677-84.
10. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. *Bone metastases: Pathophysiology and management policy*. J Clin Oncol 1991; 9: 509-24.
11. Tong D, Gillick L, Handdrichson FR. *The palliation of symptomatic osseous metastases*. Clin Radiol 1976; 27: 405-8.
12. Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, Dangelo L, Giannarelli D, Arcangeli G, Micheli A. *Radiation therapy in the management of symptomatic bone me-*

tastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 1, 42 (5): 1119-26.

13. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S, et al. *A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain*. Radiother Oncol 1992; 23: 74-8.
14. Karstens JH, Schnabel B, Amman J. *Management of metastatic bone pain: preliminary results with single fraction (4 Gy) radiotherapy*. Onkologie 1989; 12: 41-2.
15. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer S, Yarnold JR. *Low dose single fraction radiotherapy in treatment of metastatic bone pain: A pilot study*. Radiother Oncol 1988; 12: 297-300.
16. Vargha ZO, Glicksman AS, Boland J. *Single-dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease*. Radiology 1969; 93: 1181-4.
17. Penn CRM. *Single dose and fractionated palliative irradiation for osseous metastases*. Clin Radiol 1976; 27: 405-8.
18. Cole DJ. *A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases*. Clin Oncol 1989; 1: 59-62.
19. Yarnold JR. *On behalf of the Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up*. Radiother Oncol 1999; 52: 111-21.
20. Steenland E, Leer J, van Howelingen H, et al. *The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study*. Radiother Oncol 1999; 52: 101-9.
21. Kal HB. *Single-dose radiation therapy for painful bony metastases*. Strahlenther Onkol 1999; 175: 495-9.
22. Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold. *Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases*. Radiother Oncol 1986; 6: 247-55.
23. Skolyszewski J, Sas-Korczynska B, Korzeniowski S, Reinfuss M. *The efficiency and tolerance of half-body irradiation (HBI) in patients with multiple metastases. The Krakow experience*. Strahlenther Onkol 2001; 177: 482-6.
24. Loblaw DA, Laperriere NJ. *Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline*. J Clin Oncol 1998; 16: 1613-24.
25. Boissier S, Magnetto S, Delmas PD, Clezardin P. *Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases*. Cancer Res 2000; 60: 2949-54.
26. Rosen LS, Gordon D, Antonio BS, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey JA, et al. *Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial*. Cancer J 2001; 7: 377-87.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Piotr Milecki
Zakład Radioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-049 Poznań
tel. (061) 854 05 36, 854 05 35