

Przedstawiono wyniki randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania dwufosfonianów: klodronianu i pamidronianu u chorych z przerzutami w układzie kostnym. U chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości pod wpływem dwufosfonianów uzyskano zmniejszenie częstości występowania przerzutów i powikłań towarzyszących zmianom kostnym, a także wydłużenie okresu wolnego od jawnych zmian kostnych. Stosowanie dwufosfonianów pozwala uzyskać zmniejszenie bólów kości oraz konieczności zastosowania paliatywnej radioterapii bolesnych ognisk. W efekcie stosowania dwufosfonianów uzyskuje się znaczącą poprawę stanu ogólnego i jakości przeżycia chorych. W pracy omówiono ponadto zagadnienie czasu stosowania bisfosfonianów, postaci leku przy jego długotrwałym stosowaniu oraz kosztów leczenia. Przedstawiono także wyniki badań, w których dwufosfoniany stosowano w zapobieganiu występowania przerzutów kostnych u chorych na raka piersi.

Słowa kluczowe: dwufosfoniany, przerzuty, układ kostny.

*The results of clinical trials addressing the efficacy of bisphosphonates: clodronate and pamidronate in patients with bone metastases are presented. In breast cancer and prostate cancer bisphosphonate therapy produced significant reduction in the incidence of skeletal metastases and associated morbidity as well as longer progression-free survival as compared to placebo group. Additionally, this therapy produced pain relief and less frequent need for radiation therapy in the painful osseous metastases. In consequence, the use of bisphosphonates is associated with increased patient performance status and quality of life. The treatment duration, routes of drug administration in long-term use, and cost of bisphosphonate treatment are presented. The role of oral bisphosphonates in prevention of osseous metastases in breast cancer patients is also discussed.*

Key words: bisphosphonates, metastases, bone.

# Rola dwufosfonianów w leczeniu przerzutów do kości

## – podsumowanie badań klinicznych

*Role of bisphosphonates in the management of bone metastases.*

*The summary of clinical trials*

Krystyna Serkies

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

### WSTĘP

Przerzuty do kości obserwuje się u znacznej części chorych na raka piersi oraz raka gruczołu krokowego, a także w przebiegu innych nowotworów litych. Przerzuty te stanowią ważny problem kliniczny, bowiem prowadzą do wystąpienia szeregu dolegliwości znacznie obniżających komfort życia. W leczeniu chorych z przerzutami w układzie kostnym stosuje się różne metody leczenia miejscowego (napromienianie oraz zabiegi operacyjne) i systemowego (leczenie chemiczne oraz hormonalne, radioizotopy, dwufosfoniany, leki przeciwbólowe oraz przeciwzapalne).

Dwufosfoniany są analogami endogennych pirofosforanów o wysokim powinowactwie do tkanki kostnej. Mają one zdolność wbudowywania się do kości, szczególnie w miejscach wzmoczonej przebudowy kostnej, a ich połączenie z kryształkami hydroksyapatytu jest odporne na działanie enzymów proteolitycznych. Obejmują one grupę leków o różnej sile działania *in vitro*, spośród których kliniczne zastosowanie mają głównie klodronian i pamidronian. Oba preparaty są zarejestrowane w Polsce do stosowania ze wskazań onkologicznych pod handlowymi nazwami, odpowiednio: Bonafos oraz Aredia. Pierwszy z nich jest dostępny w postaci dożylniej i doustnej, natomiast drugi – wyłącznie w postaci dożylniej. Inne leki tej grupy to etidronian (pierwszy zarejestrowany dwufosfonian, obecnie nie stosowany w przewlekłym ciągłym leczeniu z uwagi na towarzyszące mu zaburzenia mineralizacji kości), alendronian, ibandronian, zolendronian, neridronian, tiludronian. Mechanizm działania dwufosfonianów nie jest dokładnie poznany. Na poziomie komórkowym powodują one zmiany morfotyczne osteoklastów, hamując ich aktywność kościogubną [1, 2, 3]. Zmniejszają również liczbę osteoklastów, hamując ich powstawanie z komórek prekursorowych. Ponadto przypuszcza się, iż dwufosfonia-

ny indukują zjawisko apoptozy osteoklastów i makrofagów [4]. Prawdopodobnie dwufosfoniany oddziałują poprzez osteoblasty – komórki regulujące procesy przemiany kostnej [5]. Efektem działania dwufosfonianów jest hamowanie procesów resorpcji kostnej, w tym resorpcji kości w przebiegu przerzutów nowotworów oraz szpiczaka mnogiego.

### ROLA DWUFOSFONIANÓW U CHORYCH Z ZAJĘCIEM UKŁADU KOSTNEGO

Dotychczas opublikowano szereg prac oceniających skuteczność dwufosfonianów u chorych ze zmianami kostnymi, w tym także badań *podwójnie ślepych*, w których grupę kontrolną stanowili chorzy otrzymujący *placebo* (tab. 1.) [6–21]. Pierwsze z badań z udziałem klodronianu zostało opublikowane przez Elomma i wsp. w 1983 r. [9]. W grupie chorych z licznymi osteolitycznymi przerzutami raka piersi, otrzymujących doustny klodronian w dawce 1 600 mg dziennie przez 3–9 mies. wykazano istotne zahamowanie postępu zmian kostnych, rzadsze epizody hiperkalcemii oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych. Podobne wyniki uzyskano w dużym, kontrolowanym, *podwójnie ślepych* badaniu przeprowadzonym przez Petersona i wsp. [17], które obejmowało chore na rozlanego do kości raka piersi, otrzymujące chemo- lub hormonoterapię. U większości chorych oprócz osteolitycznych przerzutów do kości obecne były również przerzuty poza układem kostnym. W grupie otrzymującej doustny klodronian w dawce 1 600 mg dziennie przez 3 lata zaobserwowano znamienne mniej epizodów hiperkalcemii oraz złamań i zniekształceń nowotworowych kręgosłupa. Niższy był też skumulowany wskaźnik wszystkich epizodów i interwencji, spowodowanych powikłaniami kostnymi, obejmujący hiperkalcemię, zastosowanie radioterapii i złamania patologiczne (odpowiednio 218 i 305/100 osobo-lat;  $p < 0,001$ ). Stosowanie klodronianu pozwoliło uzyskać zmniejszenie o 27 proc. liczby

Tab. 1. Wyniki randomizowanych badań klinicznych z udziałem kłodronianu i pamidronianu u chorych z przerzutami do kości

Nowotwór	Autor (poz. plóm.)	Liczba chorych	Stosowany dwufosfonian	Dawka/droga podania/częstotliwość	Czas leczenia	Efekt leczenia
<b>Rak piersi</b>						
	Paterson i wsp. [17]	173	kłodronian	1 600 mg doustnie codziennie	3 lata	zmniejszenie częstości złamań i deformacji kręgow, zmniejszenie częstości hiperkalcemii, zmniejszenie częstości powikłań kostnych ogółem, zmniejszenie konieczności zastosowania radioterapii, nieznamienne wydłużenie czasu przeżycia
	Conte i wsp. [8]	297	pamidronian	45 mg dożylnie co 3 tyg.	śr. 9 iniekcji	wydłużenie czasu do progresji zmian kostnych, zmniejszenie bólów kostnych
	Hortobagyi i wsp. [12]	382	pamidronian	90 mg dożylnie co 3–4 tyg.	2 lata	zmniejszenie częstości powikłań kostnych, wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego, zmniejszenie bólów kostnych
	Theriault i wsp. [21]	372	pamidronian	90 mg dożylnie co 4 tyg.	2 lata	zmniejszenie liczby powikłań kostnych, wydłużenie czasu do pierwszego powikłania kostnego
<b>Rak gruczołu krokowego</b>						
	Elomma i wsp. [10]	73	kłodronian	3 200 mg/1 mies., następnie 1 600 mg doustnie	5 mies.	zmniejszenie bólów kostnych

wszystkich powikłań kostnych; 44 proc. chorych otrzymujących kłodronian przeżyło rok bez złamań kośćca w porównaniu z 18 proc. chorych w grupie otrzymującej placebo. W pracy van Holten-Verzantvoort i wsp. [11], w której u chorych z przerzutami kostnymi raka piersi stosowano doustny pamidronian w dawce 600 mg dziennie (następnie, z uwagi na złą tolerancję dawkę obniżono do 300 mg), uzyskano w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszenie częstości hiperkalcemii o 65 proc. i zmniejszenie nasilenia bólów kostnych o 30 proc. Hamujący wpływ pamidronianu stosowanego dożylnie w dawce 45 mg (infuzje 1-godzinne, powtarzane co 3 tyg.) na postęp zmian kostnych wykazano w badaniu Contiego i wsp. [8]. W grupie chorych z przerzutami kostnymi raka piersi, otrzymujących leczenie chemicznie i pamidronian, uzyskano znamienne wydłużenie czasu do progresji tych zmian w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Ponadto w badaniu tym obserwowano znaczne zmniejszenie odsetka chorych z nasilonymi bólami kości. W badaniu Hortobagyi i wsp. [12], obejmującym chore leczone chemicznie z powodu rozsiewu raka piersi, u których stwierdzano co najmniej jedno ognisko osteolityczne, wykazano istotnie mniej powikłań kostnych w grupie otrzymującej dodatkowo przez 2 lata pamidronian w dawce 90 mg (infuzje 2-godzinne, powtarzane w odstępach co 3–4 tyg.), w porównaniu z grupą kontrolną. Leczenie pamidronianem wiązało się z niemal 2-krotnie dłuższą medianą czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego. W grupie chorych otrzymujących pamidronian odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia bólów kostnych oraz poprawę stanu ogólnego. Odnotowano również istotnie mniej złamań poza kręgosłupem i hiperkalcemii oraz rzad-

sze stosowanie paliatywnej radioterapii i zabiegów operacyjnych. Istotne zmniejszenie częstości występowania powikłań kostnych przy stosowaniu pamidronianu (90 mg, 2-godzinne infuzje powtarzane co 4 tyg., łącznie 24 iniekcje) u chorych z osteolitycznymi przerzutami raka piersi leczonych hormonalnie wykazano w badaniu Theriault i wsp. [21]. U ok. 70 proc. badanych układ kostny stanowił jedyną lokalizację zmian przerzutowych. Wśród chorych otrzymujących pamidronian wykazano mniejszą liczbę powikłań kostnych oraz znamienne dłuższy czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego. W grupie leczonej pamidronianem obserwowano także zmniejszenie bólów kostnych. Autorzy nie odnotowali różnic w odsetkach obiektywnych odpowiedzi w układzie kostnym.

Zahamowanie postępu zmian kostnych i zmniejszenie częstości powikłań kostnych przy stosowaniu dwufosfonianów wykazano również w randomizowanych badaniach z udziałem chorych na szpiczaka mnogiego [7, 13, 15, 16].

Niektóre doniesienia sugerują, iż kłodronian oprócz ograniczania powikłań osteolitycznych nowotworowej i poprawy jakości życia chorych może również wpływać na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego [17, 22, 23]. Wyższe odsetki całkowitych przeżyć 2-letnich (35 proc. w grupie otrzymującej kłodronian i 14 proc. w grupie kontrolnej) u chorych na raka piersi wykazano w pracy Patersona i wsp. [17]. Wydłużenie czasu wolnego od przerzutów i czasu przeżycia całkowitego pod wpływem 2-letniej kuracji kłodronianem wykazano także u chorych na raka piersi z wysokim ryzykiem rozsiewu do kości [22]. Korzystny wpływ kłodronianu (stosowanego dożylnie w średniej dawce 330 mg miesięcznie) na

przeżycie chorych wykazano również u chorych na szpiczaka mnogiego [23].

Podsumowując, stosowanie kłodronianu oraz pamidronianu u chorych ze zmianami nowotworowymi w układzie kostnym pozwala istotnie opóźnić postęp oraz zmniejszyć częstość nowych ognisk i powikłań kostnych, a także zmniejszyć towarzyszące tym zmianom dolegliwości bólowe i potrzebę stosowania paliatywnej radioterapii. W efekcie leczenia dwufosfonianami uzyskuje się istotną poprawę stanu ogólnego chorych oraz jakości życia. Cytowane powyżej badania obejmowały chorych na raka piersi, raka gruczołu krokowego oraz szpiczaka mnogiego. Skuteczność dwufosfonianów w leczeniu przerzutów kostnych z innych ognisk pierwotnych nowotworu jest mniej poznana i wymaga dalszych badań.

W codziennej praktyce klinicznej w doborze chorych do leczenia dwufosfonianami przydatne mogą być wytyczne opublikowane w Anglii i Stanach Zjednoczonych (tab. 2. i 3.) [24, 25].

## CZAS ROZPOCZĘCIA I OKRES STOSOWANIA DWUFOSFONIANÓW

Optymalny czas rozpoczęcia i okres stosowania dwufosfonianów nie jest ustalony. W cytowanych badaniach randomizowanych z zastosowaniem doustnego kłodronianu lek ten stosowano przez kilka mies. do 3 lat. Postępujący charakter rozsiewu kostnego, wieloletnie przeżycia części chorych (ok. 20 proc. chorych z rozsiewem raka piersi łącznie do układu kostnego ma szansę przeżyć co najmniej 5 lat od chwili rozpoznania przerzutów) oraz wykazane w badaniach randomizowanych zwolnienie postępu zmian kostnych podczas leczenia dwufosfonianami,

wydają się uzasadniać ich długotrwałe, wieloletnie stosowanie. Z drugiej strony taktyka ta nie została dotychczas zweryfikowana w randomizowanych badaniach klinicznych. W przewlekłym leczeniu istotne znaczenie odgrywać może stosowana postać leku. Preferowane przez chorych leczonych paliatywnie doustna forma leku w porównaniu z formą dożylną [26], może mieć również uzasadnienie ze względów logistyczno-ekonomicznych. Obiektywną ocenę skuteczności leczenia dwufosfonianami na podstawie obrazu radiologicznego lub scyntygraficznego utrudnia powolny, trwający kilka miesięcy, proces remineralizacji ognisk destrukcji kostnej. W tej sytuacji pomocne mogą być oznaczenia poziomu markerów metabolizmu kostnego, jednakże ich przydatność w codziennej praktyce klinicznej jest nadal nieustalona [27], a ich rutynowe stosowanie – nie zalecane [25].

Ograniczeniem w stosowaniu dwufosfonianów może być ich wysoka cena [28]. Przeprowadzona analiza farmakoeconomiczna w dwóch dużych grupach chorych otrzymujących kłodronian wykazała jednak, że korzyści kliniczne uzyskiwane u części chorych, głównie zmniejszenie częstości powikłań towarzyszących przerzutom, uniknięcie hospitalizacji i poprawa jakości życia, uzasadniają celowość stosowania dwufosfonianów [29, 30].

Długotrwałe stosowanie dwufosfonianów mogłoby uzasadniać niewielka liczba objawów niepożądanych, towarzysząca temu leczeniu. Porównawczą ocenę tolerancji leczenia dwufosfonianami w postaci doustnej oraz dożylnej przedstawił Diel i wsp. [31]. Chore na raka piersi z osteolitycznymi przerzutami w układzie kostnym leczone rutynowo przeciwnowotworowo przydzielano losowo do dodatkowego, trwającego 2 lata leczenia z udziałem kłodronianu – 2 400 mg dziennie doustnie lub kłodronianu 900 mg dożylnie lub pamidronianu 60 mg dożylnie. Iniekcje dożylne obu leków powtarzano co 3 tyg. Badanie ujawniło niską i porównywalną w 3 grupach częstość objawów niepożądanych (najmniejszą przy stosowaniu kłodronianu dożylnego). Infuzjom dożylnym pamidronianu częściej towarzyszyły objawy tzw. ostrej reakcji (ang. *acute-phase-like reaction*), natomiast obja-

wy ze strony układu pokarmowego obserwowano głównie w grupie chorych leczonych doustnie.

## ROLA DWUFOSFONIANÓW W ZAPOBIEGANIU PRZERZUTOM DO KOŚCI

W ostatnich latach podjęto próby profilaktycznego stosowania doustnych postaci dwufosfonianów: kłodronianu u chorych na

raka piersi bez przerzutów w układzie kostnym, zagrożonych rozsiewem kostnym oraz kłodronianu i risendronianu u chorych zagrożonych osteoporozą będącą niepożądanym skutkiem leczenia raka piersi. Opublikowane dotychczas badania randomizowane obejmowały chore na raka piersi z zaawansowaną chorobą oraz chore wyjściowo operacyjne, ale z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, kwalifikujące się do leczenia uzupełniającego. W badaniach

**Tab. 2. Wytyczne stosowania dwufosfonianów: kłodronianu i pamidronianu stosowane w Wielkiej Brytanii (system punktowy) [wg 24]**

<b>Lokalizacja zmian nowotworowych</b>	
wyłącznie układ kostny (szpik)	3 punkty
układ kostny i tkanki miękkie	2 punkty
układ kostny i narządy wewnętrzne	1 punkt
<b>Powikłania kostne</b>	
uprzednio występujące ± ból kostny	3 punkty
ból kostny	2 punkty
bezobjawowe	1 punkt
<b>Stan ogólny chorego (ECOG)</b>	
1,2	3 punkty
0,3	2 punkty
4	1 punkt
<b>Leczenie choroby podstawowej</b>	
oporność na leczenie chemiczne i/lub hormonalne	2 punkty
potencjalna hormonowrażliwość	1 punkt
<b>Korzystne czynniki prognostyczne (rak piersi)</b>	
czas wolny od choroby ≥3 lat	1 punkt
stan przedmenopauzalny	1 punkt
postać histologiczna: rak przewodowy lub zrazikowy G1 lub G2	1 punkt
przerzuty w układzie kostnym w chwili rozpoznania	1 punkt
<b>Zalecenia</b>	
>11 punktów: wskazania do długotrwałego leczenia dwufosfonianami	
7–11 punktów: względne wskazania do długotrwałego leczenia dwufosfonianami	
<7 punktów: wątpliwe wskazania do długotrwałego leczenia dwufosfonianami	

**Tab. 3. Wytyczne stosowania pamidronianu (90 mg, 1-2-godzinne infuzje co 3-4 tyg.) u chorych na raka piersi opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) [wg 25]**

1. Stosowanie leku wskazane u chorych na rozlanego raka piersi z stwierdzanymi ogniskami osteolizy w obrazie radiologicznym, jednocześnie leczone systemowo: chemicznie lub hormonalnie.
2. Stosowanie leku nie wskazane u chorych na raka piersi ze zmianami kostnymi ujawnionymi jedynie w obrazie scyntygraficznym (bez potwierdzenia radiologicznego zmian) oraz u chorych ze zlokalizowanym bólem kostnym.

**Tab. 4. Wyniki badań randomizowanych z udziałem kłodronianu stosowanego doustnie w dawce 1 600 mg w zapobieganiu przerzutów do kości u chorych na raka piersi**

Autor (pozycja piśmiennictwa)	Liczba chorych	Czas leczenia	Czynniki ryzyka wystąpienia rozsiewu kostnego	Efekt leczenia
Diel i wsp. [22]	302	2 lata	dodatknie barwienie na cytokeratynę w szpiku	zmniejszenie liczby przerzutów kostnych, zmniejszenie liczby przerzutów pozakostnych, wydłużenie czasu do progresji
Kanis i wsp. [32]	132	3 lata	zaawansowany rak piersi	zmniejszenie liczby przerzutów do kości, zmniejszenie liczby złamań kręgosłupa
Powles i wsp. [33]	1079	2 lata	obecność pooperacyjnych czynników ryzyka	zmniejszenie liczby przerzutów kostnych
Saarto i wsp. [34]	299	3 lata	obecność przerzutów w węzłach pachowych	zwiększenie liczby przerzutów pozakostnych, skrócenie czasu przeżycia i czasu wolnego od choroby



tych stosowano doustny kłodronian w dawce 1 600 mg dziennie (tab. 4.) [22, 32–34]. W pracy Diela i wsp. [22] jako czynnik ryzyka rozwoju przerzutów kostnych u chorych poddanych pierwotnemu leczeniu operacyjnemu przyjęto obecność w biopatach szpiku dodatkowego barwienia na cytokeratynę (element tkanki nabłonkowej) jako markera obecności w tym narządzie komórek nowotworowych. W pracy tej, poza korzystnym wpływem 2-letniego stosowania kłodronianu na zmniejszenie częstości przerzutów do kości, uzyskano również zmniejszenie liczby przerzutów o lokalizacji pozakostnej. Obserwacji tej nie potwierdzono jednak w pozostałych 3 badaniach. Mniejszą częstość przerzutowych zmian w układzie kostnym wykazali również Kanis i wsp. [32], którzy u chorych na zaawansowanego raka piersi stosowali kłodronian przez 3 lata. Podobne wyniki uzyskali Powles i wsp. [33] u chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, u których 2-letnie leczenie kłodronianem rozpoczynano po zakończeniu systemowego leczenia adjuwantowego. Z kolei w pracy Saarto i wsp. [34], obejmującej chore operowane, z przerzutami w węzłach chłonnych pachowych, otrzymujące uzupełniające leczenie chemiczne CMF (chore przed menopauzą) lub hormonalne (chore po menopauzie), wykazano jednakową częstość przerzutów w układzie kostnym, natomiast większą częstość przerzutów pozakostnych, w grupie otrzymującej kłodronian przez 3 lata w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwiększona częstość zmian przerzutowych wiązała się z gorszym rokowaniem. W świetle sprzecznych wyników przytoczonych prac, rola kłodronianu w zapobieganiu przerzutom do kości wymaga dalszych badań. Stosowanie doustnych dwufosfonianów w leczeniu uzupełniającym jest przedmiotem prowadzonych obecnie dwóch badań randomizowanych (NSABP-B-34 z udziałem kłodronianu oraz SWOG 9905 z udziałem zoledronianu). Konieczne wydaje się również przeprowadzenie analizy kosztów leczenia zapobiegającego występowaniu przerzutów kostnych z udziałem dwufosfonianów.

## PODSUMOWANIE

Dwufosfoniany są lekami o uznanej wartości w leczeniu zmian przerzutowych w układzie kostnym u chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego. Preparaty te pozwalają uzyskać dobry efekt paliatywny i zmniejszyć ryzyko powikłań towarzyszących przerzutom do kości. Postać doustna kłodronianu jest szczególnie przydatna w długotrwałym, przewlekłym leczeniu. Rola dwufosfonianów w zapobieganiu rozsiewu kostnego i zapobieganiu utracie masy kostnej wymaga dalszych badań.

## PIŚMIENNICTWO

- Coleman RE, Purohit OP. *Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases*. Cancer Treat Rev 1993; 19: 79-103.
- Guenther HL, Fleisch H, Walz A. *Isolation and characterization of an inhibitor of osteoclast recruitment that is released by osteoblasts in response to treatment with bisphosphonates, in vivo*. Bone 1998; 22 (supl.): 47-9.
- Plosker GL, Goa KL. *Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease*. Drugs 1994; 6: 945-82.
- Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, et al. *Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumor activity*. Br J Haematol 1997; 98: 665-72.
- Sahni M, Guenther HL, Fleisch H, et al. *Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts*. J Clin Invest 1993; 91: 2004-11.
- Adami S, Salvaggio G, Bianchi G, et al. *Dichloromethylene-diphosphonate in patients with prostatic carcinoma metastatic to the skeleton*. J Urol 1985; 134: 1152-4.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma*. N Engl J Cancer 1996; 334: 488-93.
- Conte PF, Lataille J, Mauriac L, et al. *Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial*. J Clin Oncol 1996; 14: 2552-9.
- Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, et al. *Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases*. Lancet 1983; 1: 146-9.
- Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, et al. *Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer*. Int Urol Nephrol 1992; 24: 159-66.
- van Holten-Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OL, et al. *Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer*. J Clin Oncol 1993; 11: 491-8.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. *Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate*. J Clin Oncol 1998; 16: 2038-44.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. *Randomised placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma*. Lancet 1992; 8: 1049-52.
- Martoni A, Guaraldi M, Camera P, et al. *Controlled clinical study on the use of dichloromethylene diphosphonate in patients with breast carcinoma metastasizing to the skeleton*. Oncology 1991; 48: 97-101.
- McCloskey EV, MacLennan ICM, Drayson MT, et al. *A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma*. Br J Haematol 1998; 100: 317-25.
- Merlini G, Attardo-Parrinello G, Piccinini I, et al. *Long-term effects of parenteral dichloromethylene bisphosphonate (CL2MBP) on bone disease of myeloma patients treated with chemotherapy*. Hematol Oncol 1990; 8: 23-30.
- Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. *Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer*. J Clin Oncol 1993; 11: 59-65.
- Purohit OP, Anthony C, Radstone CR, et al. *High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain*. Br J Cancer 1994; 70: 554-8.
- Serkies K. *Rola kłodronianu w leczeniu chorych z przerzutami w układzie kostnym*. Nowotwory 1998; 48 (supl.): 85-91.
- Serkies K, Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J. *Clodronate in the management of bone metastases: A clinical study of 91 patients*. Neoplasma 1999; 46: 317-22.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. *Pamidronate reduce skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo-controlled trial*. J Clin Oncol 1999; 17: 846-54.
- Diel I, Solomayer E, Costa SD, et al. *Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment*. N Eng J Med 1998; 339: 357-63.
- Riccardi A, Ucci G, Brugnattelli S, et al. *A prospective, controlled, non-randomized study on prophylactic parenteral dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in multiple myeloma*. J Clin Oncol 1994; 5: 833-9.
- British Association of Surgical Oncology guidelines: *The management of metastatic bone disease in the United Kingdom – The Breast Speciality Group of the British Association of Surgical Oncology*. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 3-23.
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. *American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer*. J Clin Oncol 2000; 18: 1378-91.
- Liu G, Franssen E, Fitch M, et al. *Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy*. J Clin Oncol 1997; 15: 110-15.
- Kylmala T, Tammela T, Risteli L, et al. *Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites, A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group*. Br J Cancer 1993; 29A: 821-5.
- Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ. *Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis*. J Clin Oncol 2000; 18: 72-9.
- Biermann W, Cantor RI, Fellin FM, et al. *An evaluation of the potential cost reductions resulting from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast to bone*. Bone 1991; 12 (supl.): 37-42.
- Laakso M, Lathinen R, Virkkunen P, Elomaa I. *For the Finnish Leucemia Group. Subgroup and cost-benefit analysis of the Finnish multicentre trial of clodronate in multiple myeloma*. Br J Haematol 1994; 87: 725-9.
- Diel IJ, Marschner M, Kindler M, et al. *Continual oral versus intravenous interval therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases*. Proc ASCO 1999; (abstract 488).
- Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al. *Clodronate decrease the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer*. Bone 1996; 19: 663-7.
- Powles TJ, Paterson AHG, Neuvanta A, et al. *Adjuvant clodronate reduce the incidence of bone metastases in patients with primary operable breast cancer*. Proc Am Clin Oncol 1998; 17: 123a, (abstract 468).
- Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. *Adjuvant Clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial*. J Clin Oncol 2001; 19: 10-7.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Krystyna Serkies  
Klinika Onkologii i Radioterapii  
Akademia Medyczna  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
tel./fax (0-58) 349 22 70  
e-mail: onkol@ amg.gda.pl