

Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Rola bifosfonianów w leczeniu chorych na nowotwory z rozsiewem do układu kostnego

## Streszczenie

Rozsiew do układu kostnego u chorych na nowotwory często prowadzi do rozwoju zdarzeń kostnych (*skeletal-related events*), które stanowią trudny problem terapeutyczny. Zalicza się do nich złamania patologiczne kręgow i innych kości, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność stosowania radioterapii lub leczenia chirurgicznego i hiperkalcemię. Objawem rozwoju nowotworu w obrębie układu kostnego są bóle kostne, które należą do najczęstszych rodzajów bólu nowotworowego. Jedną z grup leków stosowanych z powodzeniem w leczeniu przerzutów w układzie kostnym są bifosfoniany. W artykule omówiono mechanizmy działania, klasyfikację, działania niepożądane, drogi podania i zasady dawkowania tych leków. Dokonano przeglądu badań klinicznych częściej stosowanych bifosfonianów (klodronianu, pamidronianu i zoledronianu) w przerzutach do kości raka piersi, szpiczaka plazmocytozowego, raka gruczołu krokowego i innych nowotworów. Właściwe stosowanie bifosfonianów może się przyczynić do znacznego złagodzenia dolegliwości bólowych, zmniejszenia częstości i opóźnienia wystąpienia zdarzeń kostnych, a w konsekwencji — do poprawy jakości życia chorych.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2: 9–19*

**Słowa kluczowe:** bifosfoniany, hiperkalcemia, przerzuty do kości, zdarzenia kostne

## Wstęp

Rozwój przerzutów do kości powoduje pogorszenie stanu sprawności, a w konsekwencji negatywnie wpływa na jakość i czas przeżycia chorych na nowotwory. Jednym z objawów rozwoju przerzutów do kości jest ból kostny, który należy do najczęstszych rodzajów bólu w chorobie nowotworowej. Najczęściej przyczyną zmian nowotworowych w układzie kostnym są przerzuty raka piersi i raka gruczołu krokowego (występują u ok. 80% chorych) oraz rozwój szpiczaka plazmocytozowego w lokalizacji kostnej [1]. Przerzuty do kości powodują wiele powikłań, do których zalicza się dolegliwości bólowe, złamania patologiczne kręgow (niekiedy mogą-

ce prowadzić do ucisku rdzenia kręgowego) i innych kości, co znacznie utrudnia lub uniemożliwia poruszanie się chorym. Ponadto, przerzuty do kości mogą powodować hiperkalcemię, niewydolność szpiku, zmiany dystroficzne mięśni, rozwój owrzodzeń odleżynowych, a także zaburzenia prawidłowego funkcjonowania innych układów, co może wywołać infekcje, zaburzenia funkcji wątroby, nerek i przewodu pokarmowego, a w konsekwencji znaczne pogorszenie jakości życia chorych i rokowania [2]. Ostatnie lata przyniosły istotną poprawę wyników leczenia chorych ze zmianami przerzutowymi w układzie kostnym (zwłaszcza z rozpoznaniem raka piersi i szpiczaka plazmocytozowego), co powoduje, że mediana przeżycia tej licznej grupy chorych wydłuża się i może

**Adres do korespondencji:** dr med. Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Osiedle Rusa 25 A, 61–245 Poznań

e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 1, 9–19

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

wynosić kilka lat. Mimo że całkowite wyleczenie w stadium rozsiewu nowotworu do kości jest najczęściej niemożliwe, właściwe postępowanie jest niezwykle ważne, ponieważ może się przyczynić do poprawy jakości, a niejednokrotnie do znacznego wydłużenia życia chorych.

Jednym z najczęstszych objawów rozsiewu nowotworu do kości są bóle somatyczne — kostne. Zazwyczaj są to bóle tępe, charakteryzujące się znacznym natężeniem, dobrze zlokalizowane i nasilające się przy zmianie pozycji lub poruszaniu się chorych [3]. Leczenie bólu kostnego opiera się na ogólnych zasadach farmakoterapii bólu nowotworowego, opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i polskich autorów [4]. Oprócz typowych leków stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego (opioidy, NLPZ, glikokortykosteroidy) ważną rolę odgrywa leczenie przyczynowe, obejmujące przede wszystkim różne rodzaje radioterapii (teleterapię i radioterapię izotopową), które stosuje się w zależności od rozległości i rodzaju zmian przerzutowych oraz stanu wydolności układu krwiotwórczego i moczowego [5]. Ważną rolę, szczególnie w rozsia- nym raku piersi i raku gruczołu krokowego, odgrywa leczenie systemowe, zwłaszcza hormonalne, bądź — w przypadku nowotworów hormonoopornych — chemioterapia, która pozostaje najczęściej stosowaną metodą w leczeniu szpiczaka plazmocyto- wego. Istotne jest również zaopatrzenie ortopedyczne, które pozwala na usztywnienie uszkodzonych elementów kostnych, oraz leczenie chirurgiczne, stosowane najczęściej przy złamaniach patologicznych kości dłu- gich i coraz częściej w przypadku uszkodzeń kręgo- słupa [2, 3]. W ostatnich latach poszukiwania no- wych metod farmakoterapii doprowadziły do znacz- nego rozwoju w zakresie wprowadzenia do praktyki klinicznej leków z grupy bifosfonianów.

## Mechanizmy działania i klasyfikacja bifosfonianów

Bifosfoniany należą do leków znanych od dawna — pierwsze prace ukazały się już w XIX wieku [6]. Bifosfoniany są strukturalnymi analogami pirofosfora- nów, w których atom tlenu został zastąpiony atomem węgla. Powoduje to zapobieganie działaniu pirofosfa- tazy na bifosfoniany i zapewnia zdolność przyłączania się leku do zmineralizowanej macierzy kości, co pro- wadzi do zahamowania procesu osteolizy [7]. Mecha- nizm działania bifosfonianów polega na wiązaniu jon- ów wapnia w miejscu zwiększonego obrotu kostne- go oraz zahamowaniu przebudowy kości poprzez zmniejszenie powierzchni resorpcji. Bifosfoniany wiążą się z substancją mineralną kości w procesie osteolizy.

Ponadto poprzez wpływ na blokowanie przemian biał- kowych wywołują zaburzenia w budowie osteoklast- ów i ich apoptozę [8]. Hamują też aktywność osteo- klastów oraz powstawanie osteoklastów z komórek prekursorowych. Dzieje się tak poprzez hamowanie aktywności enzymu syntetazy pirofosforanu farnezy- lu, który uczestniczy w szlaku przemian kwasu mewa- lonowego prowadzącym do syntezy endogennego cholesterolu. W efekcie dochodzi do apoptozy (za- programowanej śmierci) osteoklastów, które wcze- śniej stają się niezdolne do resorpcji tkanki kost- nej. Opisany mechanizm działania dotyczy bifos- fonianów II (pamidronian) i III (zoledronian) gene- racji. W przypadku kłodronianu (bifosfonian I generacji) powstające w trakcie metabolizmu komórkowego analogi ATP (adenozynotrifosfora- nu) hamują aktywność zależnej od ADP/ATP trans- lokazy w błonie mitochondriów, co prowadzi do śmierci osteoklastów [9]. Inne efekty podawania bifosfonianów to hamowanie czynności makrofa- gów i adhezji komórek nowotworowych do tkanki kostnej, hamowanie angiogenezy i blokowanie pro- dukcji cytokin [interleukina 1 i interleukina 6 (IL-1 i IL-6)] oraz wspomniane wcześniej hamowanie syntezy cholesterolu przez pamidronian. Według wyników nowszych badań bifosfoniany pobudzają proliferację preosteoblastów i przyspieszają ich róż- nicowanie, ponadto stymulują produkcję białka antyre- sorpcyjnego — osteoprotegeryny, które powstaje w osteoblastach. Fakty te wskazują na synergizm z działaniami hamującymi resorpcję kostną, co pro- wadzi do wydłużenia przeżycia tkanki kostnej i zmnie- szenia wskaźnika jej obrotu. W efekcie zwiększona gęstość kości powoduje większą odporność tkanki kost- nej na urazy [10]. Ze względu na budowę chemiczną i siłę efektu hamującego resorpcję kostną bifosfoniany można podzielić na leki I, II i III generacji (tab. 1). Terminalny okres półtrwania bifosfonianów jest długi i trwa wiele miesięcy, a nawet lat, z powodu wiązania leków przez zmiany przerzutowe w kości. Po podaniu drogą dożylną pamidronianu początkowy okres jego półtrwania jest krótki i wynosi poniżej 1 godziny, lek jest wydalany przez nerki. Ciężka niewydolność nerek powoduje zaburzenia eliminacji leku [11].

## Drogi podawania i działania niepożą- dane bifosfonianów

### Droga dożylna

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują, że podawanie bifosfonianów drogą do- żylną jest najbardziej właściwe u chorych z bólem kostnym. Najczęściej zaleca się podawanie w co naj- mniej 2-godzinny wlew dożylny pamidronia-

Tabela 1. Grupy bifosfonianów i przykłady leków (na podstawie [8, 9])

Grupa bifosfonianów	Lek	Siła działania*
I generacja — leki niezawierające atomu azotu	Etydronian	1
	Klodonian	10
II generacja — leki zawierające atom azotu w alifatycznym łańcuchu bocznym	Pamidronian	100
	Ibandronian	1500
III generacja — leki zawierające 1 lub 2 atomy azotu w heterocyklicznym pierścieniu bocznym	Alendronian	300
	Zoledronian	10 000

\*Siła działania hamującego resorpcję kości w porównaniu z etydronianem

nu w dawce 90 mg, co 21 lub co 28 dni. Zoledronian można podawać w znacznie krótszym czasie (zalecana dawka wynosi 4 mg w 15-minutowym wlewie drogą dożylną). Lek ten w przeciwieństwie do pamidronianu i klodonianu nie jest obecnie w Polsce refundowany. Klodonian, który jest najczęściej podawany doustnie, może być również stosowany drogą dożylną w 2–4-godzinny wlewie, w dawkach 300–1500 mg.

Podawanie drogą dożylną jest zwykle dobrze tolerowane przez chorych. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych zalicza się objawy grypopodobne (ból mięśni i stawów, nasilenie bólu kostnego, nieznaczny wzrost temperatury ciała). Zazwyczaj objawy mają niewielkie nasilenie i ustępują samoistnie lub po podaniu paracetamolu [11]. Ponadto mogą się pojawić łagodne nudności, rzadko wymioty [9]. Podczas podawania bifosfonianów obserwuje się również niewielką niedokrwistość normocytową i przemijającą limfopenię [9]. Bardzo rzadko (0,5–1%) notuje się powikłania ze strony narządu wzroku: zapalenie spojówek czy zapalenie błony naczyniowej, które mogą powodować dolegliwości bólowe. U niektórych chorych obserwowano ciężkie, ale odwracalne pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego. Jednym z objawów może być również wynaczynienie leku i łagodne zapalenie żył w miejscu jego podania [11].

Ważnymi elementami terapii są: nieprzekraczanie zalecanych dawek bifosfonianów, właściwe nawodnienie chorych, odpowiedni czas trwania wlewów i podawanie leków w zalecanych odstępach czasowych. Przestrzeganie powyższych zasad pozwala na uniknięcie lub zmniejszenie potencjalnego ryzyka nefrotoksyczności bifosfonianów. W przypadku niewydolności nerek podawanie bifosfonianów powinno być dokładnie rozważone. Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) bifosfonianów nie powinno się podawać przy wartościach stężenia kreatyniny w surowicy krwi wynoszących powyżej 3,0 mg% oraz klirensu kreatyniny mniejszych niż 30 ml na minutę. Podobne postępowanie zaleca się w przy-

padku albuminurii większej niż 500 mg na dobę. W przypadku wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 0,5 mg% w stosunku do wartości przed podaniem leku bądź w przypadku wzrostu stężenia kreatyniny powyżej 1,4 mg% (przy wcześniej obserwowanej prawidłowej wartości) kolejne podanie leku powinno się odroczyć do czasu powrotu parametrów nerkowych do wartości stwierdzonych przed leczeniem lub prawidłowych [12]. W sytuacji istniejącej umiarkowanej niewydolności nerek należy wydłużyć czas trwania wlewu (pamidronian podawany przez okres powyżej 2 godzin), zapewnić odpowiednie nawodnienie i wydłużyć odstępy czasowe pomiędzy wlewami leku [9].

Nefrotoksyczność bifosfonianów podawanych drogą dożylną wiąże się z powstawaniem w kanałkach nerkowych nierozpuszczalnych precypitatów bisfosfonianu wapnia [13]. Ważnym elementem leczenia jest więc monitorowanie stężenia elektrolitów, parametrów nerkowych i gospodarki wapniowo-fosforanowej. Grupą szczególnie narażoną na zaburzenia funkcji nerek są pacjenci z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy. Dodatkowym czynnikiem może być działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) podawanych z powodu bólu kostnego oraz stosowanie nefrotoksycznych cytostatyków. Ze względu na istotny wzrost ryzyka nefrotoksyczności w większości badań klinicznych zrezygnowano z dawki zoledronianu 8 mg na rzecz dawki 4 mg i wydłużono czas trwania wlewu do 15 minut [14]. W przypadku niedoboru wapnia niezbędna jest suplementacja preparatami wapnia i witaminy D (zwykle dawki dobowe wynoszą odpowiednio 500 mg i 400 j.m.). Oprócz często obserwowanego bezobjawowego obniżenia stężenia wapnia w surowicy krwi po podaniu bifosfonianów może dochodzić również do zaburzeń stężenia magnezu i podwyższenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi. Ryzyko wystąpienia objawów hipokalcemii jest niewielkie po podaniu bifosfonianów chorym z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem wapnia w surowicy krwi. Wzrasta ono u pacjentów z prawidłowym stęże-

niem wapnia i przewagą przerzutów do kości o charakterze osteoblastycznym, zwłaszcza w przypadku ukrytej niewydolności przytarczyc, co może się zdarzyć po zabiegach operacyjnych i napromienianiu obszaru szyi, oraz w przypadkach hipomagnezemu i niskiego stężenia witaminy D3. W tej grupie chorych zaleca się dokładniejsze monitorowanie stężenia wapnia przez okres kilku dni po pierwszym podaniu bifosfonianów [15].

W ostatnich latach pojawiły się prace na temat późnych powikłań podawania bifosfonianów dotyczące między innymi martwicy kości szczęk [16]. Ryzyko ich wystąpienia wzrasta wraz z czasem leczenia bifosfonianami — jest znamienne po 12 miesiącach leczenia i wzrasta do 36. miesiąca. Martwicę kości szczęk znamienne częściej stwierdzano u chorych leczonych pamidronianem i/lub zoledronianem, przy czym jej ryzyko jest wyższe u chorych leczonych kwasem zoledronowym niż pamidronowym. Częstość występowania martwicy kości szczęk ocenia się na około 2,5–4,6%. Do czynników ryzyka zalicza się sam proces nowotworowy, radioterapię kości szczęk, chemioterapię, a zwłaszcza przyjmowanie leków hamujących angiogenezę, takich jak talidomid, bortezomib, kortykosteroidy, oraz schorzenia współistniejące: cukrzycę, koagulopatie, zakażenia, choroby jamy ustnej, choroby naczyń obwodowych, zespół nadciężności [17]. Wynika stąd, że chorzy na szpiczaka plazmocytozy są szczególnie narażeni na wystąpienie martwicy kości szczęk z powodu długotrwałego leczenia bifosfonianami (często od chwili rozpoznania) oraz stosowania chemioterapii (m.in. talidomidu i glikokortykosteroidów). Leczenie zmian martwiczych kości szczęk jest trudne i, niestety, często nieskuteczne. Najważniejsze jest zapobieganie, które polega na właściwym kwalifikowaniu chorych do leczenia bifosfonianami. Przed rozpoczęciem terapii należy sprawdzić stan jamy ustnej i wyleczyć uzębienie. Jeżeli w trakcie leczenia konieczne są zabiegi stomatologiczne, należy wykonywać je bardzo ostrożnie, ponadto co najmniej 3 miesiące przed planowanym zabiegiem stomatologicznym (jak ekstrakcja zęba) zaleca się przerwanie leczenia bifosfonianami. W przypadku zgłaszania przez chorych niepokojących objawów ze strony zębów lub kości szczęk należy wykonać dokładne badania (także radiologiczne) w celu wykluczenia etiologii zapalnej. W przypadku infekcji należy odstawić bifosfoniany do chwili jej wyleczenia. Jeżeli dojdzie do rozwoju martwicy kości szczęk, należy nie tylko odstawić bifosfoniany, ale również zaprzestać podawania steroidów lub zmniejszyć ich dawki; ponadto chorych nie powinno się napromieniać na okolice głowy i szyi [18].

## Droga doustna

Bifosfoniany po podaniu drogą doustną wykazują niewielką biodostępność (1–10%). Jest to jeden z powodów, który skłania do podawania leku drogą dożylną. W Polsce w postaci doustnej dostępny jest kłodronian (lek refundowany), stosowany najczęściej w dawce 1600 mg na dobę. Z powodu małej biodostępności konieczne jest przyjmowanie leku między posiłkami (przynajmniej 30 minut przed posiłkiem w przypadku kłodronianu i przynajmniej 60 minut przed posiłkiem w przypadku ibandronianu), wraz z dużą ilością płynów. Istotnym problemem mogą być działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Ocenia się, że dotyczą one około połowy chorych otrzymujących przewlekle kłodronian. Najczęściej obserwuje się objawy zapalenia przełyku, biegunki, zaparcie stolca, nudności, wymioty, rozlane bóle brzucha. Toksyczność w tym zakresie wzrasta podczas równoczesnego leczenia NLPZ. W celu uniknięcia objawów ze strony przewodu pokarmowego zaleca się po przyjęciu leku pozostać przez 30 minut w pozycji siedzącej. U części chorych problemem może być nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących reżimu przyjmowania leku drogą doustną, co prowadzi do pogorszenia efektów klinicznych stosowanego leczenia [19].

## Przegląd badań klinicznych częścię stosowanych bifosfonianów

### Kłodronian

Kłodronian podawany dożylnie okazał się skuteczny w leczeniu hiperkalcemii; wyniki przeprowadzonych badań [20–22] omówiono w dalszej części artykułu dotyczącej pamidronianu.

W randomizowanych badaniach klinicznych u chorych na raka piersi z osteolitycznymi przerzutami do kości kłodronian podawany drogą doustną w dawce 1600 mg na dobę okazał się skuteczny w porównaniu z placebo [23–25]. W żadnym z wymienionych doniesień stosowanie kłodronianu nie wpłynęło na czas przeżycia. W pierwszej próbie uzyskano znamienne zmniejszenie częstości występowania epizodów hiperkalcemii [28 (kłodronian) vs. 52 (placebo)], złamań kręgow (odpowiednio 84 vs. 124) i wszystkich epizodów kostnych podczas leczenia kłodronianem [23]. W drugim badaniu stwierdzono wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego zdarzenia kostnego (w grupie leczonej kłodronianem zdarzenia kostne występowały najczęściej po 15–20 miesiącach, a w grupie otrzymującej placebo — po 3–5 miesiącach) oraz zmniejszenie liczby epizodów kostnych, przy czym korzyści ze stosowania leku stopniowo malały po 15 miesiącach le-

czenia [24]. W trzecim cytowanym doniesieniu mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu kostnego była istotnie dłuższa podczas leczenia klodronianem niż podczas stosowania placebo (244 vs. 180 dni), lek pozwolił także na zmniejszenie dolegliwości bólowych [25]. Wobec sprzecznych wyników dotychczas przeprowadzonych i nadal prowadzonych badań klinicznych kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje podawanie bifosfonianów chorym na raka piersi bez przerzutów. Obecnie nie zaleca się takiego postępowania [26].

U chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy klodronian podawano doustnie w dawce 2400 mg na dobę lub placebo łącznie z chemioterapią [27]. Uzyskano znamienne niższy odsetek chorych z progresją osteolizy (klodronian 12% vs. placebo 24%) i nieznamienne niższy odsetek chorych z progresją złamań kręgow (odpowiednio 30% vs. 40%) po 24 miesiącach leczenia. W innym badaniu podawano cytostatyki z klodronianem w dawce 1600 mg na dobę lub z placebo. Uzyskano nieznamienne zmniejszenie częstości epizodów ciężkiej hiperkalcemii (5% vs. 10%) oraz istotnie rzadsze występowanie złamań kości poza kręgosłupem (6,8% vs. 13,2%) i kręgow (38% vs. 55%), które obserwowano w pierwszym roku i w kolejnych latach leczenia. Chociaż mediany czasu przeżycia chorych w obu grupach były podobne, w grupie osób bez złamań kompresyjnych kręgow mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych klodronianem wynosiła 59 miesięcy, a otrzymujących placebo — 37 miesięcy (różnica znamienna); 5 lat przeżyło odpowiednio 46% i 35% chorych [28].

U chorych z rozpoznaniem hormonoopornego raka gruczołu krokowego stosowano klodronian w dawce 1500 mg dożylnie, co 3 tygodnie wraz z leczeniem chemicznym (mitoksantron i prednizon) lub placebo. U blisko połowy chorych w obu grupach uzyskano zmniejszenie natężenia bólu i spadek zużycia analgetyków o 50%. Podobne były również mediana czasu trwania odpowiedzi, czas do progresji objawów i przeżycia całkowite [29]. W grupie chorych z hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego z rozsiewem do kości wraz z leczeniem hormonalnym podawano klodronian doustnie w dawce 2080 mg na dobę lub placebo. Po 59 miesiącach obserwacji wykazano nieznamienne wydłużenie czasu do wystąpienia progresji zmian kostnych i czasu przeżycia całkowitego, przy czym lepsza odpowiedź dotyczyła chorych rozpoczynających leczenie klodronianem wkrótce po stwierdzeniu rozsiewu do kości [30].

Skuteczność klodronianu (w porównaniu z placebo), podawanego doustnie w dawce 1600 mg na dobę przez 12 miesięcy, oceniono u chorych z przerzutami do kości pochodzącymi z różnych nowo-

tworów: niedrobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka nerki, czerniaka i z nieznanego ogniska pierwotnego. Choć badanie zakończono wcześniej, między innymi z powodu szybkiego pogorszenia stanu ogólnego chorych, w grupie otrzymującej klodronian stwierdzono nieznamienne mniejsze natężenie bólu i mniejsze zapotrzebowanie na analgetyki [31].

### **Pamidronian**

W randomizowanych badaniach, w których porównywano pamidronian podawany dożylnie z innymi bifosfonianami [20–22, 32] i plikamycyną [33, 34], lek okazał się skuteczny w terapii hiperkalcemii. W pierwszym z badań pamidronian stosowano w dawce 90 mg i porównano z klodronianem w dawce 1500 mg (oba leki podawano drogą dożylną) — normokalcemię uzyskano u odpowiednio 100% i 80% leczonych chorych po odpowiednio 4 i 3 dniach, mediana czasu trwania normokalcemii wynosiła odpowiednio 28 i 14 dni ( $p < 0,01$ ) [20]. W innym badaniu porównywano pamidronian w dawce 30 mg i klodronian w dawce 600 mg (pojedyncze wlewy drogą dożylną) oraz etydronian 7,5 mg/kg (ten ostatni lek podawano dożylnie codziennie przez 3 dni). Wszystkie leki były skuteczne, normokalcemia utrzymywała się przez odpowiednio 29, 12 i 11 dni [21]. W kolejnej próbie chorym podawano klodronian w dawce 1500 mg i porównano go z pamidronianem w dawce 90 mg, uzyskując po odpowiednio 3 i 4 dniach od rozpoczęcia leczenia normokalcemię, utrzymującą się przez odpowiednio 14 i 28 dni ( $p < 0,01$ ) [22].

W badaniu porównującym pamidronian w dawce 60 mg i etydronian w dawce 7,5 mg/kg stosowanych codziennie przez 3 dni (oba leki podawano dożylnie) pamidronian spowodował większy spadek stężenia wapnia w surowicy (2,6 vs. 2,9 mmol/l,  $p < 0,05$ ), normokalcemię osiągnięto u odpowiednio 70% i 41% ( $p < 0,05$ ) leczonych chorych, natomiast mediana czasu trwania normokalcemii wynosiła odpowiednio 7 i 5 dni [32]. W kolejnych dwóch doniesieniach [33, 34] porównano pamidronian z plikamycyną (mitramycyną), uzyskując korzystniejsze efekty po podaniu pamidronianu. W pierwszym z cytowanych badań normokalcemię uzyskano odpowiednio u 100% i 27% ( $p < 0,001$ ) chorych, skorygowane stężenie wapnia w surowicy wynosiło odpowiednio 2,5 i 3,0 mmol/l ( $p < 0,001$ ), dawki pamidronianu wynosiły 30–90 mg, zależnie od skorygowanego stężenia wapnia w surowicy, zaś plikamycyny 1,25 mg [33]. W drugim badaniu normokalcemię osiągnięto u odpowiednio 88% i 45% ( $p < 0,01$ ) chorych, skorygowane stężenie wapnia w surowicy

wynosiło odpowiednio 2,2 i 2,6 mmol/l, odsetek chorych z normokalcemią po 90 dniach wynosił odpowiednio 64% i 38% (dawka pamidronianu 60 mg, plikamycyny 0,025 mg/kg) [34].

U chorych na raka piersi z osteolitycznymi przerzutami do kości, u których stosowano leczenie chemiczne, podawano pamidronian lub placebo. W grupie chorych leczonych pamidronianem doszło do istotnego zmniejszenia częstości występowania zdarzeń kostnych oraz stwierdzono dłuższy czas (mediana) do pojawienia się pierwszego zdarzenia kostnego (13,1 miesiąca vs. 7 miesięcy) [35]. W innym badaniu chorym na raka piersi z osteolitycznymi przerzutami do kości, u których stosowano leczenie hormonalne, podawano pamidronian lub placebo, uzyskując podobne wyniki — zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania zdarzeń kostnych w grupie leczonej pamidronianem oraz dłuższy czas (mediana) do pierwszego zdarzenia kostnego (10,4 miesiąca vs. 6,9 miesięcy) [36]. Łączna analiza obu badań wykazała mniejszą częstość zdarzeń kostnych (pamidronian 51% vs. placebo 64%) i dłuższy czas (medianę) do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (odpowiednio 12,7 miesiąca vs. 7 miesięcy) na korzyść chorych leczonych pamidronianem [37].

Chorym z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego w III stopniu zaawansowania klinicznego i osteolizą kości podawano pamidronian co 4 tygodnie drogą dożylną w dawce 90 mg lub placebo, razem z chemioterapią przez okres 9 miesięcy. Wykazano, że w grupie leczonej pamidronianem odsetek chorych z jakimkolwiek zdarzeniem kostnym (złamanie patologiczne, postępowanie chirurgiczne lub radioterapia, ucisk rdzenia kręgowego) był istotnie niższy (24% vs. 41%,  $p < 0,001$ ), podobnie jak częstość występowania hiperkalcemii w czasie pierwszych 3 i 6 miesięcy leczenia (odpowiednio 1% vs. 5%,  $p < 0,007$  i 2% vs. 6%,  $p < 0,07$ ). U chorych leczonych pamidronianem mniejsze było również natężenie bólu i zużycie analgetyków oraz lepszy stan sprawności (skala ECOG) i jakość życia mierzona indeksem Spitzera, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie wykazano natomiast różnic w przeżyciach całkowitych pomiędzy badanymi grupami chorych [38].

Podobne randomizowane badanie, choć obejmujące mniejszą liczbę chorych, ale trwające znacznie dłużej (czas obserwacji wynosił 8 lat), przeprowadzono w Polsce. Stwierdzono dłuższą medianę czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego w grupie leczonej pamidronianem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (13 miesięcy vs. 7 miesięcy). Po 8 latach liczba zdarzeń kostnych (oprócz złamań kręgow) była mniejsza w grupie le-

czonej pamidronianem (52% vs. 56%,  $p = 0,42$ ). Liczba chorych ze złamaniami kręgow była podobna (76% vs. 75%), jednak liczba złamań była mniejsza w grupie leczonej pamidronianem (50 vs. 71). Nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciach całkowitych. Autorzy badania wysunęli wniosek, że długotrwałe leczenie pamidronianem w umiarkowanym stopniu zmniejsza chorobowość związaną z układem kostnym u chorych na szpiczaka plazmocytowego, a wpływ tego leku staje się mniejszy wraz z czasem trwania terapii [39].

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego przeprowadzono dwa badania, których wyniki podsumowano w jednej analizie. Do badań włączono chorych na hormononiezależnego raka gruczołu krokowego z objawami klinicznymi przerzutów do kości. Otrzymywali oni co 3 tygodnie pamidronian w dawce 90 mg lub placebo przez okres 27 tygodni. Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie ocenianych parametrów: częstości występowania zdarzeń kostnych, oceny natężenia bólu i zużycia leków przeciwbólowych [40].

### **Zoledronian**

W grupie 1130 chorych na raka piersi z przerzutami do kości (o charakterze osteolitycznym, mieszanym lub osteoblastycznym) przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym porównywano pamidronian podawany w dawce 90 mg i zoledronian w dawkach 4 mg i 8 mg, co 3–4 tygodnie przez okres 12 miesięcy. Powikłania kostne występowały niemal równie często (u 45% chorych leczonych pamidronianem i 43% osób otrzymujących zoledronian w dawce 4 mg). Analiza częstości występowania zdarzeń kostnych przeprowadzona u 528 chorych z przynajmniej 1 osteolitycznym przerzutem do kości wykazała różnicę na korzyść zoledronianu (odpowiednio u 58% vs. 48%,  $p = 0,058$ ). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu kostnego była znacząco dłuższa u chorych leczonych zoledronianem w dawce 4 mg (310 dni vs. 174 dni,  $p = 0,013$ ). Ponadto, w podgrupie chorych ze zmianami osteolitycznymi roczne ryzyko wystąpienia zdarzenia kostnego było mniejsze u osób leczonych zoledronianem (średnia 1,2 vs. 2,4,  $p = 0,008$ ). Oba leki były dobrze tolerowane, a częstość działań niepożądanych była podobna [41].

W grupie 1648 chorych na szpiczaka plazmocytowego w III stopniu zaawansowania klinicznego z osteolizą kości lub cierpiących na raka piersi (IV stopień zaawansowania klinicznego) z przynajmniej 1 przerzutem do kości (o charakterze osteolitycznym, osteoblastycznym lub mieszanym) przeprowa-

dono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym porównywano pamidronian podawany w dawce 90 mg i zoledronian w dawkach 4 mg i 8 mg (zmniejszonej do 4 mg), co 3–4 tygodnie przez okres 24 miesięcy. Po zakończeniu okresu obserwacji (25 miesięcy) w obu grupach chorych obserwowano podobne zmniejszenie uszkodzeń układu kostnego i podobny odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia kostne. Zoledronian w dawce 4 mg spowodował zmniejszenie dodatkowo o 16% ( $p = 0,03$ ) w porównaniu z pamidronianem ryzyka wystąpienia powikłań kostnych, w tym hiperkalcemii. U chorych na raka piersi zoledronian w dawce 4 mg w porównaniu z pamidronianem zmniejszył ryzyko zdarzeń kostnych o dodatkowe 20% ( $p = 0,025$ ) i o dodatkowe 30% ( $p = 0,009$ ) u chorych poddanych leczeniu hormonalnemu. Oba leki były równie dobrze tolerowane, do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należały ból kostny, nudności i zmęczenie, przy dawce zoledronianu 4 mg nie stwierdzono także różnic w częstości występowania wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi [42].

W Polsce w grupie chorych na szpiczaka plazmocytozy przeprowadzono badanie, w którym porównano skuteczność zoledronianu w dawce 4 mg, podawanego w przynajmniej 15-minutowym wlewie, i pamidronianu w dawce 90 mg, w trwającym przynajmniej 90 minut wlewie, co 3–4 tygodnie. Oba leki wykazały podobną skuteczność w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Mediana czasu przeżycia była podobna w obu grupach badanych chorych [43].

W randomizowanym badaniu u 60 chorych z różnymi nowotworami pierwotnymi (rak piersi, gruczołu krokowego, wątroby, jelita, płuca, szyjki i błony śluzowej trzonu macicy, żołądka i czerniak) z przerzutami do kości po zakończonym leczeniu przyczynowym podawano zoledronian w dawce 4 mg co 2 lub co 4 tygodnie w okresie 48 tygodni. W obu badanych grupach uzyskano podobne efekty (brak różnic istotnych statystycznie) w zakresie analgezji (*Greek Brief Pain Inventory* — grecka wersja kwestionariusza oceniającego natężenie bólu i wpływ bólu na aktywność chorych), oceny jakości życia (*LASA, linear analogue scale assessment*), stężeń markerów biochemicznych resorpcji kości i stanu sprawności. Podawanie leku co 2 tygodnie wiązało się z nieco lepszym (nieznamiennie) efektem w odniesieniu do liczby przerzutów do kości [44].

W innym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo u 773 chorych porównywano zoledronian w dawkach 8 mg, 4 mg lub 8/4 mg (dawkę zmniejszono z 8 mg do 4 mg z powodu obawy przed wystąpieniem działania nefrotoksycznego)

z placebo. U wszystkich badanych chorych występowały przerzuty do kości pochodzące najczęściej z niedrobnokomórkowego raka płuca (50%) i raka nerki (10%) oraz innych nowotworów litych, z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego. Lek podawano co 21 dni przez okres 21 miesięcy. U chorych leczonych zoledronianem mediana czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego była dłuższa (236 dni vs. 155 dni,  $p < 0,009$ ) i u mniejszej liczby chorych stwierdzono zdarzenia kostne (39% dla dawki 4 mg, 36% dla dawki 8/4 mg, 46% dla placebo). Ponadto zoledronian w dawce 4 mg spowodował ograniczenie ryzyka zdarzenia kostnego o 31% [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,693,  $p < 0,003$ ] i zmniejszenie częstości wystąpienia zdarzenia kostnego w ciągu roku (1,74 dla dawki 4 mg vs. 2,71 dla placebo,  $p < 0,012$ ). Zoledronian był dobrze tolerowany podczas długotrwałego leczenia, najczęściej obserwowano ból kostny, przejściowe i krótkotrwałe nudności, niedokrwistość i wymioty [45].

U 643 chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości przeprowadzono badanie, w którym stosowano zoledronian w dawkach 8 mg [ze zmniejszeniem dawki do 4 mg (8/4 mg)] i 4 mg podawany drogą dożylną oraz placebo, co 3 tygodnie przez okres 15 miesięcy. Badanie ukończyło około 30% chorych. Zdarzenia kostne występowały częściej w grupie chorych otrzymujących placebo niż u leczonych zoledronianem w dawce 4 mg (44% vs. 33%,  $p < 0,021$ ). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (oceniona jako przynajmniej 420 dni) nie została osiągnięta dla zoledronianu w dawce 4 mg ( $p < 0,011$ ), dla dawki 8/4 mg wynosiła 363 dni vs. 321 dni dla placebo (różnica nieistotna). Nie stwierdzono różnic w natężeniu bólu, stanie sprawności, ocenie jakości życia i przeżyciach całkowitych [46]. Zoledronian podawany w dawce 4 mg u 101 chorych z 1 lub większą liczbą ognisk przerzutowych raka piersi do kości podczas hormonoterapii skutecznie łagodził ból i istotnie poprawiał jakość życia, przy czym efekty leczenia były lepsze u chorych otrzymujących lek w domu, w porównaniu z pacjentami leczonymi w szpitalu (badanie randomizowane, naprzemienne: chorzy otrzymywali 3 podania leku w domu, a następnie w szpitalu lub odwrotnie) [47]. W badaniu obserwacyjnym prowadzonym przez okres 2 lat u 42 chorych z rozsiewem do układu kostnego nowotworów o różnej lokalizacji pierwotnej leczonych w domu zoledronian w dawce 4 mg nie spowodował ostrych, ciężkich objawów niepożądanych. Leczenie oceniono jako bezpieczne, przy czym działania niepożądane (hipokalcemia i nie-

wydolność nerek) spowodowały przerwanie terapii zoledronianem u 2 chorych [48].

## Bifosfoniany w leczeniu bólu kostnego

W wielu doniesieniach wskazuje się na skuteczność leczenia bólu kostnego za pomocą bifosfonianów. W jednej z metaanaliz, w której oceniano skuteczność przeciwbólową tych leków, podsumowano 30 kontrolowanych badań klinicznych (21 zaślepionych, 4 otwartych i 5 z aktywną kontrolą) z udziałem 3682 chorych z przerzutami do kości leczonych bifosfonianami. Na podstawie analizy wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że podawanie bifosfonianów przynosi korzyści w zakresie analgezji po 4 i 12 tygodniach leczenia o wartości NNT (*number needed to treat*) odpowiednio 11 i 7. Na tej podstawie zalecono bifosfoniany do stosowania w leczeniu bolesnych przerzutów do kości, ale nie jako leki pierwszego rzutu przynoszące natychmiastową ulgę, lecz jako leki uzupełniające podawanie analgetyków i paliatywną radioterapię. W metaanalizie nie określono skuteczności bifosfonianów w odniesieniu do rozpoznania pierwotnego nowotworu ani najbardziej skutecznego leku [49].

W innej metaanalizie na podstawie oceny 18 randomizowanych badań klinicznych dowiedziano, że stosowanie bifosfonianów przez okres 6 miesięcy lub dłużej drogą doustną lub dożylną u chorych na nowotwory złośliwe z przerzutami do kości pozwala na zmniejszenie: ryzyka złamań patologicznych, częstości występowania hiperkalcemii, konieczności napromieniania przerzutów do kości, a po upływie 24 miesięcy również konieczności wykonania zabiegów ortopedycznych z powodu przerzutów do kości. Nie stwierdzono natomiast wpływu bifosfonianów na występowanie ucisku rdzenia kręgowego i czas przeżycia chorych. W doniesieniu tym analizowano badania randomizowane porównujące bifosfoniany (klodronian i etydronian podawane drogą doustną, pamidronian i zoledronian — drogą dożylną) z placebo, z innym wymienionym bisfosfonianem bądź rutynowym postępowaniem u chorych z przerzutami do kości, przy czym z analizy wyłączono pacjentów z nowotworami pochodzącymi z układu krwiotwórczego (z wyjątkiem szpiczaka plazmocytoowego) [50].

W systematycznej analizie badań dotyczących chorych z rozpoznaniem raka piersi i rozsiewem do układu kostnego stwierdzono mniejsze ryzyko zdarzenia kostnego (o 17%,  $p < 0,00001$ ) w porównaniu z placebo podczas podawania

drogą dożylną pamidronianu i zoledronianu oraz drogą doustną klodronianu, redukcję ilości zdarzeń kostnych oraz znaczące wydłużenie mediany czasu do ich wystąpienia. W większości analizowanych badań bifosfoniany powodowały zmniejszenie natężenia bólu, w niektórych — poprawę jakości życia, natomiast nie wykazano wpływu na czas przeżycia chorych i nie ustalono optymalnego okresu leczenia bifosfonianami [51].

Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań można stwierdzić, że wskazania do podawania bifosfonianów są bóle w przebiegu przerzutów do kości raka piersi i szpiczaka plazmocytoowego. Mniej badań dotyczyło stosowania bifosfonianów u chorych z rozsiewem do kości raka gruczołu krokowego i innych nowotworów litych, choć ostatnie doniesienia wskazują na celowość podawania leków z tej grupy (dotyczy to głównie zoledronianu) w obu wymienionych grupach chorych, także w przypadku przerzutów o charakterze osteoblastycznym i mieszanym. U chorych z bólem kostnym zaleca się drogę dożylną ze względu na korzystne efekty analgetyczne, większą biodostępność i rzadziej występujące objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z podaniem bifosfonianów drogą doustną [52]. W zaawansowanym okresie choroby nowotworowej terapię bifosfonianami można kontynuować u chorych, którzy otrzymywali leki wcześniej, także leczonych uprzednio bifosfonianami z powodu osteoporozy; wskazana jest wówczas zamiana na leki podawane drogą dożylną. Leczenie bifosfonianami można również rozpoczynać u chorych, którzy dotychczas nie byli leczeni, a u których pojawiły się wskazania, takie jak rozsiew do układu kostnego z dolegliwościami bólowymi czy epizod hiperkalcemii. W jednym z badań u ponad 40% leczonych chorych uzyskano znaczące zmniejszenie natężenia bólu i utrzymano dotychczasowy poziom jakości życia po zastosowaniu zoledronianu jako drugiej linii leczenia u chorych na raka piersi z rozsiewem do kości, u których obserwowano progresję zmian w układzie kostnym lub zdarzenie kostne podczas podawania pamidronianu lub klodronianu [53]. Podobne efekty analgetyczne przyniosła zamiana klodronianu lub pamidronianu na podawany drogą doustną ibandronian [54].

Przedmiotem dyskusji pozostaje zagadnienie czasu leczenia; uważa się, że terapię powinno się kontynuować do chwili znacznego pogorszenia stanu ogólnego chorych, wystąpienia działań nie-



pożądanych lub braku efektu leczenia. W praktyce bifosfoniany często stosuje się niemal do końca życia chorych, niezależnie od progresji zmian kostnych, choć celowość takiego postępowania podaje się w wątpliwość [55]. Według ostatnio opublikowanych zaleceń międzynarodowego panelu ekspertów dotyczących stosowania bifosfonianów u chorych z rozsiewem do kości, ze względu na ciągły wzrost ryzyka zdarzeń kostnych, okres podawania leków powinien trwać do 2 lat, nawet jeśli w czasie leczenia obserwowano zdarzenie kostne, a ewentualną decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia podejmuje się na podstawie indywidualnej oceny ryzyka zdarzeń kostnych. W zaleceniach zwraca się także uwagę na rozważenie podawania preparatów wapnia i witaminy D3 od początku terapii bifosfonianami [56].

Oprócz monitorowania stężenia elektrolitów i parametrów nerkowych szczególnego znaczenia w tej fazie choroby nabiera dokładna ocena korzyści i objawów niepożądanych leczenia, a zwłaszcza ocena jakości życia chorych [57, 58]. W ostatnich latach w leczeniu przerzutów do kości badany jest denosumab — monoklonalne ludzkie przeciwciało hamujące RANKL (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand* — aktywator receptora jądrowego czynnika wiążącego  $\kappa\beta$ ), cytokinę odpowiedzialną za resorpcję kości [59, 60].

## Dawkowanie bifosfonianów i leczenie hiperkalcemii

W leczeniu hiperkalcemii bifosfoniany są lekami z wyboru i podaje się je drogą dożylną [61]. Najczęściej stosowane leki to klodronian, pamidronian i zoledronian. Klodronian można podawać w dawce 300 mg w 500 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy we wlewie 2-godzinny; wlew może być powtarzany codziennie przez 5 dni lub lek może być podany jednorazowo w dawce 1500 mg w 4-godzinny wlewie [62]. Pamidronian podaje się w dawce 90 mg w 500 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy, we wlewie 2-godzinny; lek przywraca normokalcemię u 70% chorych w czasie 4–6 dni [63]. Zoledronian jest podawany w dawce 4 mg w 15-minutowym wlewie, w objętości przynajmniej 100 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy [26]. Nie należy podawać bifosfonianów z roztworami zawierającymi jony wapnia, na przykład płynem Ringera. Przy braku efektu wlewy bifosfonianów mogą być powtarzane po 7 dniach. W leczeniu przerzutów do kości dawki bifosfonianów podawanych drogą dożylną są podobne jak w przypadku hiperkalcemii [64].

W leczeniu hiperkalcemii oprócz podawania bifosfonianów ważne jest właściwe nawodnienie chorych, w połączeniu z diurezą wymuszoną, dostosowaną do wydolności układu sercowo-naczyniowego. Istotne jest monitorowanie stężenia elektrolitów, mocznika i kreatyniny oraz skorygowanego stężenia wapnia w surowicy krwi. Chorym na chłoniaki, szpiczaka i nowotwory hormonozależne można podawać kortykosteroidy. Uzupełnieniem leczenia ciężkiej hiperkalcemii może być oprócz stosowania bifosfonianów podawanie kalcytoniny drogą podskórną lub domięśniową [65]. Kalcytoninę można stosować samodzielnie u chorych z hiperkalcemią i ciężką niewydolnością nerek; efektem podania leku jest szybkie obniżenie stężenia wapnia (w ciągu ok. 4 godzin, w przypadku bifosfonianów — w czasie ok. 48 godzin) dzięki hamowaniu resorpcji kostnej i zwiększeniu wydalania wapnia przez nerki. Podanie kalcytoniny rzadko pozwala jednak na uzyskanie normokalcemii; w dużych dawkach kalcytonina wykazuje także efekt analgetyczny [66]. Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo obecnie stosowanych bifosfonianów bardzo rzadko korzysta się z mniej skutecznego i bardziej toksycznego leczenia plikamycyną i fosforanami [67]. U chorych z oporną na bifosfoniany hiperkalcemią pochodzenia humoralnego (wzrost PTHrP) stosuje się niekiedy azotan galu, jednak lek wymaga długotrwałego wlewu i cechuje się większą nefrotoksycznością niż bifosfoniany [68].

## Podsumowanie

Bifosfoniany to ważna grupa leków stosowana w leczeniu zmian przerzutowych nowotworu do kości. Ze względu na bardziej korzystne efekty analgetyczne i lepszą tolerancję leczenia standardowym postępowaniem jest podawanie bifosfonianów drogą dożylną; obecnie w polskich warunkach najczęściej stosuje się pamidronian. W przypadku progresji zmian kostnych i nasilenia bólu podczas leczenia klodronianem lub pamidronianem jako terapię drugiego rzutu można podawać zoledronian. Przy właściwie prowadzonej terapii bifosfoniany w znaczący sposób poprawiają jakość życia chorych, choć należy pamiętać o możliwych działaniach niepożądanych podczas podawania drogą doustną (zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego) i dożylną (objawy grypopodobne, nefrotoksyczność, przy długotrwałym leczeniu martwica kości szczęk, niekiedy odczyny miejscowe). Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, jak długo należy prowadzić terapię bifosfonianami oraz jaka jest ich rola u chorych na raka piersi i gruczołu krokowe-

go bez rozsiewu do kości; te zagadnienia są obecnie przedmiotem intensywnych badań.

### Piśmiennictwo

- Pawlicki M., Rolski J. Błędy przy rozpoznawaniu i leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 25–28.
- Pawlicki M. Zasady diagnostyki i leczenia skojarzonego przerzutów nowotworowych do kości. W: Pawlicki M. (red.). *Przerzuty nowotworowe do kości — nowe kierunki leczenia*. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2004; 9–20.
- Leppert W. Kliniczna ocena bólu w chorobie nowotworowej. *Twój Magazyn Medyczny* 2005; 5: 34–40.
- Jarosz J., Hilgier M., Kaczmarek Z., de Walden Gałuszko K. Leczenie bólów nowotworowych. W: Krzakowski M., Herman K., Jassem J., Jędrzejczak W., Kowalczyk J. R., Podolak-Dawdziak M., Reinfuss M. (red.). *Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Część I*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3 (supl. C): 445–456.
- Lass P. Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca. *Współczesna Onkologia* 2001; 5: 185–187.
- Menschutkin N. On the action of acetyl chloride on phosphorus acid. *Ann. Chem. Pharm.* 1865; 133: 317–320.
- Charliński G., Jędrzejczak W.W. Nowe dwufosfoniany w leczeniu nowotworowych zmian w kościach. *Współczesna Onkologia* 2004; 8: 86–95.
- Żuchowska-Vogelgesang B. Rola bifosfonianów w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W: Pawlicki M. (red.). *Leczenie przerzutów nowotworowych do kości*. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 1997; 86–98.
- Najda J. Profil bezpieczeństwa stosowania bifosfonianów we wskazaniach onkohematologicznych. *Acta Haemat. Pol.* 2005; 36 (supl. 2): 1–8.
- Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27: 165–176.
- Coukell A. J., Markham A. Pamidronate: a review of its use in the management of osteolytic bone metastases, tumour-induced hypercalcaemia and Paget's disease of bone. *Drugs & Aging* 1998; 12: 149–168.
- Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4042–4057.
- Michaelson M.D., Smith M.R. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8219–8224.
- Oh W.K., Proctor K., Nakabayashi M. i wsp. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109: 1090–1096.
- Champallou C., Basayau J.P., Veyret C. i wsp. Hypocalcemia following pamidronate administration for bone metastases of solid tumor: three clinical case reports. *J. Pain Symptom. Manage.* 2003; 25: 185–190.
- Ruggiero S.I., Mehrotra B., Rosenberg T.J., Engroff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of the 63 cases. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2004; 62: 527–534.
- Bamias A., Kastiris E., Bamia C. i wsp. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8580–8587.
- Kraj M., Pogtód R., Maj S., Mendek-Czajkowska E., Owczarska K. Martwica żuchwy związana ze stosowaniem kwasu zoledronowego u chorych na szpiczaka plazmacytowego. *Nowotwory* 2006; 56: 185–189.
- Conte P.F., Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9 (supl. 4): 28–37.
- Purohit O.P., Radstone C.R., Anthony C. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 1289–1293.
- Ralston S.H., Patel U., Fraser W.D. i wsp. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1989; 334: 1180–1182.
- Vinholes J., Guo C.Y., Purohit O.P., Eastell R., Coleman R.E. Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcaemia of malignancy. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 131–138.
- Paterson A.H., Powles T.J., Kanois J.A., McCloskey E., Hanson J., Ashley S. Double blind controlled trial of clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 59–65.
- Kristensen B., Ejlersten B., Groenvold M., Hein S., Loft H., Mouridsen H.T. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 67–74.
- Tubiana-Hulin M., Beuzeboc P., Mauriac L. i wsp. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull. Cancer* 2001; 88: 701–707.
- Drosik K., Krzakowski M., Jarosz J. i wsp. Bifosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; 2: 152–164.
- Lahtinen R., Laasko M., Palva I. for the Finish Leukaemia Group: randomised, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340: 1049–1052.
- McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A., Mac Lennan I.C., Drayson M.T. Long-term follow-up of a prospective double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 1035–1043.
- Ernst D.S., Tannock I.F., Winquist E.W. i wsp. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3335–3342.
- Dearnaley D.P., Sydes M.R., Mason M.D. i wsp. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1300–1311.
- Piga A., Bracci R., Ferretti B. i wsp. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1998; 17: 213–217.
- Gucalp R., Ritch P., Wiernik P.H. i wsp. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 134–142.
- Østenstad B., Andersen O.K. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncol.* 1992; 31: 861–864.
- Thürlimann B., Waldburger R., Senn H.J., Thiebaud D. Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann. Oncol.* 1992; 3: 619–623.
- Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. i wsp. Long-term prevention of skeletal complication of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2038–2044.
- Theriault R.L., Lipton A., Hortobagyi G.N. i wsp. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesion: a randomized,

- placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 846–854.
37. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast cancer and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized placebo controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
  38. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L. i wsp. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 488–493.
  39. Kraj M., Poglód R., Maj S., Pawlikowski J. The effects of 8-year pamidronate treatment on skeletal morbidity in patients with advanced multiple myeloma. *Nowotwory J. Oncol.* 2004; 54: 570–577.
  40. Small E.J., Smith M.R., Seaman J.J., Petrone S., Kowalski M.O. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4277–4284.
  41. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan W. i wsp. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one bone osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36–43.
  42. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
  43. Kraj M., Poglód R., Maj S. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate in the treatment of myeloma bone disease. *Acta Haemat. Pol.* 2004; 35: 227–241.
  44. Mystakidou K., Katsouda E., Parpa E. i wsp. A prospective randomized controlled clinical trial of zoledronic acid for bone metastases. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2006; 23: 41–50.
  45. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase iii, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613–2621.
  46. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.
  47. Wardley A., Davidson N., Barrett-Lee P. i wsp. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1869–1876.
  48. Tassinari D., Poggi B., Nicoletti S. i wsp. Zoledronic Acid Treatment at Home: Safety Data from an Observational Prospective Trial. *J. Palliat. Med.* 2007; 10: 352–358.
  49. Wong R., Wiffen P.J. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, cz. 2. Art. No.: CD002068. DOI: 10.1002/14651858.CD002068.
  50. Ross J.R., Saunders Y., Edmonds P.M., Patel S., Broadley K.E., Johnston S.R.D. Systematic review of the role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469–475.
  51. Pavlakis N., Schmidt R.L., Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, cz. 3. Art. No.: CD003474. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub2.
  52. Body J.J., Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support Care Cancer* 2002; 10: 399–407.
  53. Clemons M.J., Dranitsaris G., Ooi W.S. i wsp. Phase II Trial Evaluating the Palliative Benefit of Second-Line Zoledronic Acid in Breast Cancer Patients With Either a Skeletal-Related Event or Progressive Bone Metastases Despite First-Line Bisphosphonate Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2007; 24: 4895–4900.
  54. Clemons M.J., Dranitsaris G., Ooi W.S., Cole D.E.C. A phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line oral ibandronate in breast cancer patients with either a skeletal-related event (SRE) or progressive bone metastases (BM) despite standard bisphosphonate (BP) therapy. *Breast. Canc. Res. Treat.* 2007; 108: 79–85.
  55. Clemins M., Enright K., Cesta A. i wsp. Do physicians follow systemic treatment and funding policy guidelines? A review of bisphosphonate use in patients with bone metastases from breast cancer. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 11: 168–178.
  56. Aapro M., Abrahamsson P.A., Body J.J. i wsp. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 420–432.
  57. Goodwin P.J., Black J.T., Bordeleau L.J., Ganz P.A. Health-related quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer — taking stock. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 263–281.
  58. Joly F., Vardy J., Pintilie M., Tannock I. F. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann. Oncol.* 2007, doi: 10.1093/annonc/mdm121, opublikowano on-line 13 sierpnia 2007.
  59. Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. i wsp. Randomized active-controlled phase II study of denosumab and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4431–4437.
  60. Kearns A.E., Khosla S., Kestenuik P.J. Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodelling in Health and Disease. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 155–192.
  61. Krzakowski M., Pieńkowski T. Zaburzenia metaboliczne i wodno-elektrolitowe u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia kliniczna. Tom I. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa* 2006; 477–488.
  62. Pawlak W.Z., Wawrocka-Pawlak M. Hiperkalcemia w chorobie nowotworowej — patofizjologia, diagnostyka, leczenie. *Współczesna Onkologia* 2004; 7: 482–496.
  63. Nussbaum S.R., Younger J., Vandepol C.J. i wsp. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcaemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90 mg dosages. *Am. J. Med.* 1993; 95: 297–304.
  64. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1243–1249.
  65. Sekine M., Takami H. Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcaemia. *Oncol. Rep.* 1998; 5: 197–199.
  66. Mystakidou K., Befon S., Hondros K., Kouskouni E., Vlahos L. Continuous subcutaneous administration of high-dose salmon calcitonin in bone metastasis: pain control and beta-endorphin plasma levels. *J. Pain Symptom. Manage.* 1999; 18: 323–330.
  67. Spizanazze S., Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* 2006; 58: 79–89.
  68. Bower M., Cox S. Endocrine and metabolic complications of advanced cancer. W: Doyle D., Hanks G., Chery N., Calman K. (red.). *Oxford textbook of palliative medicine. Oxford* 2004; 687–702.