

Treatment plan for bone metastases

Algorytm postępowania w przerzutach nowotworowych do kości

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 4 (6) 2008

Original article/Artykuł oryginalny

MARIA MAZURKIEWICZ

Katedra i Zakład Onkologii AM w Lublinie.

Kierownik: dr hab. med. Maria Mazurkiewicz profesor AM

dr hab. med. Maria Mazurkiewicz prof. AM

Katedra i Zakład Onkologii AM w Lublinie, ul. K. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
tel./fax 081 7475682, e-mail: mantel@oncol.am.lublin.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 2232/1914

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 32

Published: 15.11.2008

Summary

Patients with advanced cancer and bone metastases frequently experience debilitating skeletal complications that can substantially affect their quality of life. Complications of tumour bone disease include severe and incapacitating pain, pathological fractures, spinal cord compression and hypercalcaemia. Many types of cancer metastasize to the bone, but breast and prostate cancer account for roughly 70-80% of bone metastases. The treatment of metastatic disease requires a multidisciplinary approach that addresses systemic and local disease. Where the treatment objective is pain relief, a single 8 Gy treatment is recommended as the standard dose-fractionation treatment of symptomatic and uncomplicated bone metastases. External beam irradiation achieves pain palliation in more than 75% of patients. Radiotherapy with doses of 40-50 Gy resulted in remineralization in 60-80% of the patients 4-8 weeks after irradiation.

Bisphosphonates have emerged as a leading therapeutic intervention for the treatment and prevention of skeletal complications of malignancy. They have been shown to be highly effective in the treatment of osteolytic, mixed and osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer and prostate cancer.

Key words: bone metastases, radiotherapy, bisphosphonates

Streszczenie

Wśród chorych na nowotwory złośliwe przerzuty do kości stanowią duże ryzyko wystąpienia powikłań kostnych, które istotnie obniżają ich jakość życia. Powodują ból, objawy ucisku rdzenia lub korzeni. Są przyczyną złamań patologicznych i hiperkalcemii. Zaczną większość, bo 70-80% przerzutów do kości stanowią przerzuty raka piersi i gruczołu krokowego. Leczenie miejscowe przerzutów skojarzone jest zwykle z leczeniem systemowym. Rekomendowanym sposobem paliatywnego leczenia przerzutów powodujących dolegliwości bólowe jest napromienianie 8Gy x1. Te-leradioterapia w ponad 75% powoduje zmniejszenie lub ustąpienie bólu. Radykalne napromienianie frakcjonowane do dawki 40-50 Gy pozwala w 60-80% uzyskać remineralizację kości w ciągu 4-8 tygodni od zakończenia napromieniania.

Ogromną rolę w leczeniu wspomagającym przerzutów do kości odgrywają bisfosfoniary, które w istotny sposób zmniejszają ryzyko powikłań powodowanych obecnością przerzutów w układzie szkieletowym. Są skuteczne w leczeniu przerzutów zarówno osteolitycznych jak i mieszanych i osteoblastycznych zwłaszcza w przebiegu raka piersi i gruczołu krokowego.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, radioterapia, bisfosfoniary

INTRODUCTION

The bones are the third in terms of frequency location of metastases of malignant tumours after the lungs and liver. Bone metastases are particularly common in prostate or breast cancer. They are diagnosed in about 80% of patients with prostate cancer and 65-75% patients with breast cancer [1]. They significantly reduce the patients' quality of life causing pain and symptoms of spinal or radicular compression. They cause pathological fractures and hypercalcaemia. The main and most common method of local treatment of bone metastases is radiation therapy. Much less frequently, the lesions are treated surgically. Biphosphonates have been used in systemic treatment of both osteolytic and mixed metastases, especially of breast or prostate cancer.

TELERADIOTHERAPY OF BONE METASTASES

The irradiation of bone metastases is the most common used method for palliative treatment to eliminate or alleviate pain.

In selected cases, it can be radical irradiation as an alternative for surgical treatment. The selection of the irradiation method depends on many factors including tumour stage, life expectancy, type of symptoms and location of bone metastases. Radical irradiation can be used in the case of a single metastasis or non-operative pathological fracture in patients without metastases in other organs, with a longer life expectancy and the possibility of systemic treatment. Radical fractionated irradiation up to the dose of 40-50 Gy allows to achieve bone remineralisation in 60-80% within 4-8 weeks after the irradiation.

The remineralisation rate after irradiation depends on the type of primary tumour. In breast cancer, it reaches 67%, lung cancer – 27%, and kidney cancer – 25% [2].

In palliatively irradiated patients, lower radiation doses are administered in a shorter time, achieving over 70% response rate in the form of partial remission (PR) or complete remission (CR) of pain [4].

Many methods of fractionated irradiation allowing to achieve a similar therapeutic response have been used in the medical practice. It has been confirmed in a retrospective analysis of 176 patients in whom 258 bone metastases were irradiated, of which 52% were located in the spine. The complete (CR) and partial remission (PR) rates after administration of 4 x 5 Gy, 10 x 3 Gy, 6 x 5 Gy, 7 x 3 Gy, 10 x 2 Gy and 2 x 8 Gy did not differ significantly and were: 72%, 79%, 74%, 76%, 75% and 72% including CR: 35%, 32%, 30%, 35%, 33% and 33%, respectively, for each method of fractionated irradiation [5].

A similar analgesic effect can be obtained as a result of single-dose irradiation, as confirmed by a metaanalysis of 11 randomised studies involving 3435 patients in whom 3487 bone metastases irradiated due to pain have been evaluated. These were mostly metastases of prostate, breast or lung cancer. The CR and PR rates were 60% among the patients after single-dose

WSTĘP

Kości są trzecim co do częstości występowania po płucach i wątrobie umiejscowieniem przerzutów nowotworów złośliwych. Przerzuty do kości szczególnie często występują w przebiegu raka gruczołu krokowego i raka piersi. Rozpoznawane są u około 80% chorych na raka gruczołu krokowego i 65-75% chorych na raka piersi [1]. Istotnie obniżają jakość życia chorych powodując ból, objawy ucisku rdzenia lub korzeni. Są przyczyną złamań patologicznych i hiperkalcemii. Podstawową i najczęściej stosowaną metodą leczenia miejscowego przerzutów nowotworów do kości jest radioterapia. Zdecydowanie rzadziej są one operowane. W leczeniu systemowym przerzutów osteolitycznych i mieszanych w przebiegu zwłaszcza raka piersi i gruczołu krokowego stosowane są bisfosfoniany.

TELERADIOTERAPIA PRZERZUTÓW NOWOTWORÓW DO KOŚCI

Napromienianie przerzutów nowotworów do kości najczęściej stosowana jest jako metoda leczenia paliatywnego celem zniesienia bądź złagodzenia dolegliwości bólowych.

W wybranych przypadkach może mieć charakter napromieniania radykalnego będąc alternatywą dla leczenia operacyjnego. Wybór metody napromieniania zależy od wielu czynników m.in. zaawansowania nowotworu, przewidywanego czasu przeżycia chorego, rodzaju dolegliwości i umiejscowienia przerzutów w kościach. Radykalne napromienianie można stosować w przypadku pojedynczego przerzutu bądź nieoperacyjnego złamania patologicznego u chorych bez przerzutów w innych narządach z przewidywanym dłuższym czasem przeżycia i możliwością leczenia systemowego. Radykalne napromienianie frakcjonowane do dawki 40-50 Gy pozwala w 60-80% uzyskać remineralizację kości w ciągu 4-8 tygodni od zakończenia napromieniania [2, 3, 4].

Odsetek remineralizacji po napromienianiu zależy od rodzaju nowotworu pierwotnego. W przypadku przerzutów raka piersi sięga 67%, raka płuca 27% i raka nerki 25% [2].

U chorych napromienianych paliatywnie podaje się niższe dawki napromieniania w krótszym czasie, uzyskując ponad 70% odpowiedzi na leczenie w postaci zmniejszenia (PR) lub całkowitego ustąpienia bólu (CR) [4].

W praktyce lekarskiej stosowanych jest wiele metod napromieniania frakcjonowanego, które pozwalają uzyskać podobne wyniki leczenia. Potwierdza to ocena retrospektywna 176 chorych, u których napromieniano 258 przerzutów do kości z czego 52% umiejscowionych było w kręgosłupie. Odsetki całkowitych (CR) i częściowych remisji (PR) po podaniu: 4x5 Gy, 10x3Gy, 6x5Gy, 7x3Gy, 10x2Gy i 2x8Gy nie różniły się istotnie i wynosiły odpowiednio dla poszczególnych sposobów frakcjonowania promieniowania: 72%, 79%, 74%, 76%, 75% i 72% w tym CR: 35%, 32%, 30%, 35%, 33% i 33% [5].

irradiation and 59% among those irradiated using the dose fractioning method, and the CR rates were 34% and 32%, respectively. The patients irradiated with a single dose required a repeated irradiation significantly more often than those irradiated with many fractions (21.5% vs 7.4%), and they experienced more pathological fractures (3% vs 1.6%) [6].

Another randomised study involved 1171 patients. Among them, 585 were irradiated with 8 Gy x 1, and 586 patients received 4 Gy x 6. The median survival after irradiation was 7 months. The CR and PR rates in the first year of follow-up in the entire study group was 71%, and the difference among the compared groups was non-significant [7].

The conclusions of a data analysis from 41 randomised and non-randomised studies were similar [8].

One of the methods of palliative treatment, especially in the case of multiple bone metastases, is half-body irradiation (HBI) allowing to achieve a 20% CR and PR response rate. After irradiation with a single dose of 6-10 Gy, pain is reduced within 48 hours from irradiation. HBI with dose fractioning 17.5 Gy x 7 leads to complete remission of pain within 1 to 2 weeks after treatment completion in 80% of patients. However, this irradiation method is associated with a higher toxicity [9].

In the RTOG 8206 study, the efficacy of the combination of HBI and local irradiation of bone metastases was evaluated. The study involved 499 patients with diffuse bone metastases who were randomised into 2 groups. One group received only local irradiation (3 Gy x 10) of clinically symptomatic bone metastasis, and in the other group, identical local irradiation of metastasis was combined with HBI (8 Gy x 1). During one-year follow-up, progression has been seen in 35% of patients who received combined irradiation compared to 46% of patients who only received local irradiation. New symptomatic metastatic lesions in the bones have been seen in 50% of patients who received combined treatment. In the group of local irradiation alone, the percentage was as high as 68%. The median survival in the study groups was 12.6 months and 6.3 months, respectively. The combination of HBI and local irradiation is particularly justified in patients with disseminated neoplastic disease in the skeletal system and a high risk of clinically occult metastases [10].

Based on the available results of studies, the Supportive Care Guidelines Group in Ontario published guidelines for palliative radiotherapy of bone metastases. The method of choice for palliative analgesic irradiation of non-complicated bone metastases is irradiation with a single dose of 8 Gy. Metastases in the long bones and the spine associated with a high risk of pathological fractures should be treated operatively. Fractionated irradiation using higher doses is recommended in patients with a single metastasis, with longer life expectancy as part of prevention of pathological fractures, and in bone metastases with concomitant infiltration of the soft tissues. The efficacy of radiation therapy in patients with symp-

Podobny efekt przeciwbólowy można uzyskać po napromienianiu dawką jednorazową, co potwierdza metaanaliza 11 badań randomizowanych obejmujących 3435 chorych u których oceniono 3487 przerzutów nowotworów do kości napromienianych z powodu dolegliwości bólowych. Głównie były to przerzuty raka prostaty, sutka i płuca. Odsetek CR i PR wyniósł 60% wśród chorych napromienianych dawką jednorazową i 59% napromienianych metodą frakcjonowania dawki, a CR odpowiednio 34% i 32%. Chorzy napromieniani dawką jednorazową istotnie częściej w porównaniu z napromienianymi wieloma frakcjami wymagali ponownego napromieniania (21,5% vs 7,4%), oraz częściej występowały wśród nich złamania patologiczne (3% vs 1,6%) [6].

Kolejne randomizowane badanie przeprowadzono w grupie 1171 chorych. Spośród nich 585 napromienianych było 8Gy x 1, a 586 chorych 4Gy x 6. Mediana przeżycia chorych po napromienianiu wynosiła 7 miesięcy. Odsetek CR i PR w ciągu pierwszego roku obserwacji w całej badanej grupie wyniósł 71%, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była nieistotna [7].

Podobnych spostrzeżeń dostarczyła analiza danych pochodzących z 41 badań randomizowanych i nierandomizowanych [8].

Jednym ze sposobów leczenia paliatywnego zwłaszcza mnogich przerzutów nowotworów do kości jest napromienianie dużych obszarów ciała (HBI), które pozwala uzyskać 20% CR i PR. Po napromienianiu jednorazową dawką 6-10 Gy zmniejszenie dolegliwości bólowych następuje w ciągu 48 godzin od napromieniania. HBI metodą frakcjonowania dawki 17,5 Gy x 7 powoduje całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych w okresie od 1 do 2 tygodni od zakończenia leczenia u 80% chorych. Jednak ten sposób napromieniania wiąże się z większą toksycznością [9].

W badaniu RTOG 8206 oceniono skuteczność połączenia HBI z napromienianiem miejscowym przerzutów nowotworów do kości. Badaniem objęto 499 chorych z rozszanymi przerzutami do kości, którzy byli randomizowani do 2-ch grup. W jednej z nich stosowano jedynie napromienianie miejscowe (3 Gy x 10) objawowego klinicznie przerzutu do kości w drugiej zaś identyczne napromienianie miejscowe przerzutu kojarzono z HBI (8 Gy x 1). W ciągu rocznej obserwacji progresję stwierdzono u 35% chorych napromienianym w sposób skojarzony i 46% chorych napromienianych jedynie miejscowo. Nowe objawowe ogniska przerzutów w kościach obserwowano u 50% chorych leczonych w sposób skojarzony. Podczas gdy w grupie napromienianej tylko miejscowo odsetek ten wyniósł aż 68%. Mediana czasu przeżycia w porównywanych grupach wynosiła odpowiednio 12,6 mies. i 6,3 mies.. Skojarzenie HBI z napromienianiem miejscowym jest szczególnie uzasadnione, u chorych z rozszanym procesem nowotworowym w układzie szkieletowym i dużym prawdopodobieństwem obecności przerzutów bezobjawowych klinicznie [10].

Na podstawie dotychczasowych wyników badań Supportive Care Guidelines Group in Ontario opubliko-

toms of spinal compression is poor; therefore, these patients should be treated operatively [1].

However, the results of studies indicating that the efficacy of fractionated irradiation is similar to that of irradiation with a single dose of 6-8 Gy have no significant effect on the medical practice. An evaluation of 5644 patients irradiated in 6 oncological centres in Sicily showed that the most common method of palliative irradiation is the 10 x 3 Gy method [11]. The situation is similar in Canada and USA where nearly 70% of bone metastases are treated using the irradiation dose fractioning method [6, 12].

Radiation therapy can also be used as a completion of surgical treatment. Non-radical removal of metastases, especially those located in the spine, is an indication for post-operative irradiation. Also, pathological fractures of the long bones after surgical treatment should be irradiated due to infiltration of the soft tissues [13].

It is believed that surgical treatment combined with irradiation ensures a better analgesic effect and a persistent stabilisation owing to tumour growth reduction compared to surgery alone. Fractionated irradiation is usually used. The presence of fixing material such as screws, rods and reconstruction prostheses or polymethylmetacrylate is not a contraindication to postoperative radiotherapy [14].

Surgical treatment of metastases to the spine has also been combined with pre-operative irradiation. Wang et al. presented the results of treatment in 140 patients among whom 60% received pre-operative radiotherapy. Pain reduction and good stabilisation were achieved in 96% patients, and median survival was 7.7 month [15].

SYSTEMIC RADIATION THERAPY OF BONE METASTASES

In patients with generalised pain caused by multiple metastases to the skeletal system, systemic radiation therapy with radioisotopes ⁸⁹Sr and ¹⁵³Sm is an alternative for half-body irradiation (HBI). It is only efficient in patients with prostate or breast cancer. The median response duration is 2 to 4 months. The response rate reaches 60-80%; however, haematological toxicity and costs of systemic radiation therapy are significantly higher than in the case of teloradiotherapy [8, 9].

SYSTEMIC TREATMENT OF BONE METASTASES

Regardless of local treatment, many patients require concomitant systemic treatment in the form of chemotherapy, hormonal therapy or biphosphonates, especially that metastases usually occur in the course of breast, prostate or lung cancer, that is, chemo- and/or hormone-sensitive tumours. The introduction of new cytostatics and hormonal drugs in the treatment has allowed to significantly improve the survival of these patients. The mean survival of patients with breast cancer and bone metastases is 24 to 52 months, and patients with prostate cancer 24 to 36 months [16, 17].

wała zalecenia dotyczące paliatywnej radioterapii przerzutów nowotworów do kości. Metodą z wyboru paliatywnego przeciwbólowego napromieniania nie powikłanych przerzutów nowotworów do kości jest napromienianie jednorazowe dawką 8Gy. Przerzuty w kościach długich i kręgosłupie o wysokim ryzyku wystąpienia złamania patologicznego powinny być leczone operacyjnie. Napromienianie frakcjonowane z podaniem wyższych dawek jest rekomendowane u chorych z przerzutem pojedynczym, z przewidywanym dłuższym czasem przeżycia celem profilaktyki złamań patologicznych oraz w przerzutach do kości ze współistniejącym naciekaniem tkanek miękkich. Radioterapia chorych z objawami kompresji rdzenia jest mało skuteczna dlatego też powinni być leczeni operacyjnie [1].

Niemniej jednak wyniki badań wskazujące na porównywalną do napromieniania frakcjonowanego skuteczność napromieniania dawką jednorazową 6-8 Gy pozostają bez większego wpływu na praktykę lekarską. Ocena 5644 chorych napromienianych w 6 ośrodkach onkologicznych na Sycylii wykazała, że najczęściej stosowanym sposobem napromieniania paliatywnego jest metoda 10 x 3 Gy [11]. Podobna sytuacja istnieje w Kanadzie i USA gdzie blisko 70% przerzutów nowotworów do kości leczonych jest metodą frakcjonowania dawki promieniowania [6, 12].

Radioterapia może być również stosowana jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego. Wskazaniem do pooperacyjnego napromieniania jest nieradykalne usunięcie przerzutów, zwłaszcza umiejscowionych w kręgosłupie. Również złamania patologiczne w obrębie kości długich po leczeniu operacyjnym powinny być napromieniane z powodu naciekania tkanek miękkich [13].

Uważa się, że leczenie operacyjne skojarzone z napromienianiem w porównaniu z samodzielną chirurgią pozwala uzyskać lepszy efekt przeciwbólowy i trwałą stabilizację dzięki spowolnieniu odrastania nowotworu. Zwykle stosuje się napromienianie frakcjonowane. Obecność materiału zespalającego jak: śrub, prętów oraz protez rekonstrukcyjnych czy polimetylometakrylenu nie stanowi przeciwwskazania do pooperacyjnej radioterapii [14].

Leczenie operacyjne przerzutów do kręgosłupa bywa też kojarzone z przedoperacyjnym napromienianiem. Wang i wsp. przedstawili wyniki leczenia 140 chorych, spośród których, u 60 % zastosowano przedoperacyjną radioterapię. Zniesienie dolegliwości bólowych i dobrą stabilizację uzyskano u 96% chorych, a mediana przeżycia wynosiła 7,7 miesiąca [15].

RADIOTERAPIA SYSTEMOWA PRZERZUTÓW NOWOTWORÓW DO KOŚCI

U chorych z uogólnionymi dolegliwościami bólowymi powodowanymi licznymi przerzutami do układu szkieletowego radioterapia systemowa radioizotopami ⁸⁹Sr i ¹⁵³Sm jest alternatywą dla napromieniania dużych obszarów ciała (HBI). Skuteczna jest jedynie u chorych na raka gruczołu krokowego i piersi. Mediana czasu trwania

In the 10-year history of using biphosphonates in medicine, several generations of these compounds, each characterised by a greater inhibitory effect on bone resorption, were introduced in the therapy. Among the biphosphonates tested so far, the strongest bone resorption inhibitor is zoledronic acid which is 10 000 times stronger in terms of bone resorption inhibition than etidronate, the precursor of this group of drugs [18, 19, 20].

Preclinical studies have also shown an antitumour effect of zoledronate due to tumour cell proliferation inhibition and induction of apoptosis [21]. Moreover, a synergic effect of zoledronic acid and some cytostatics from the group of taxans (taxol, paclitaxel) has been seen [22].

The reports of many authors based on randomised prospective studies have shown that biphosphonates prevent or delay the occurrence of bone complications such as pathological fractures, spinal and radicular compression symptoms, and reduce pain caused by metastases to the skeletal system. They also reduce episodes of hypercalcaemia and inhibit the progression of metastases. That is why they found a stable and important place in the supportive or primary treatment of bone metastases [23, 24, 25, 26, 27].

BIPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER BONE METASTASES

The first biphosphonate for which significant benefits have been shown in the treatment of prostate cancer bone metastases was zoledronate. A phase 3 multinational, multicentre, randomised study involving 422 patients with advanced prostate cancer showed significant benefits from the use of zoledronic acid (4 mg IV every 3 weeks) compared to placebo. A statistically significant ($p = 0.021$) reduction in the incidence of bone complications was seen. The risk of these complications among the patients receiving zoledronate was reduced by 25% compared to the group receiving placebo. Moreover, a significant ($p = 0.011$) increase in the median time to the first bone event, and a reduction in the mean number of bone events per patient per year, and a reduction in symptoms evaluated using 10-degree BPI (Brief Pain Inventory) scale compared to the control group was shown [28].

BIPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER BONE METASTASES

The studies have shown a number of benefits from using biphosphonates in patients with breast cancer.

It was shown that biphosphonates can reduce the incidence of bone metastases in the course of breast cancer. According to Powels et al., the administration of clodronate at a dose of 1600 mg daily p.o. for a period of 2 years in a group of women operated for breast cancer reduced the incidence of bone metastases by almost a half, thus improving the total survival [29].

The administration of high doses of ibadronate was shown to be of particular benefit in the supportive treat-

ment. Odpowiedzi waha się od 2 do 4 miesięcy. Odsetek odpowiedzi na leczenie sięga 60-80%, ale toksyczność hematologiczna oraz koszty radioterapii systemowej są znacznie większe aniżeli teleradioterapii [8, 9].

LECZENIE SYSTEMOWE PRZERZUTÓW NOWOTWORÓW DO KOŚCI

Niezależnie od leczenia miejscowego wielu chorych wymaga jednoczesnego leczenia systemowego w postaci chemioterapii, hormonoterapii czy bisfosfonianów. Zwłaszcza, że przerzuty powstają najczęściej w przebiegu raka piersi, gruczołu krokowego i płuca, a więc nowotworów chemiowrażliwych i/lub hormonowrażliwych. Wprowadzenie do leczenia nowych cytostatyków i leków hormonalnych w sposób istotny wpływa na przedłużenie życia tych chorych. Średni czas przeżycia chorych na raka piersi z przerzutami do kości waha się od 24 do 52 miesięcy, a chorych na raka gruczołu krokowego od 24 do 36 miesięcy [16, 17].

W okresie 10-letniej historii stosowania bisfosfonianów w medycynie wprowadzono do terapii kolejne generacje tych związków cechujące się coraz większą siłą hamowania resorpcji kości. Spośród dotychczas badanych bisfosfonianów najsilniejszym inhibitorem resorpcji kości jest kwas zoledronowy, który jest ponad 10000 razy silniejszym inhibitorem resorpcji kości od etidronianu, prekursora tej grupy leków [18, 19, 20].

Badania przedkliniczne wskazują również na przeciwnowotworowe działanie zoledronianu poprzez hamowanie proliferacji komórek nowotworowych i indukcję apoptozy [21]. Ponadto stwierdzono synergizm działania kwasu zoledronowego z niektórymi cytostatykami z grupy taksanów (taksol, paklitaksel) [22].

Doniesienia wielu autorów oparte na randomizowanych badaniach prospektywnych dowodzą, że bisfosfoniany zapobiegają lub opóźniają występowanie powikłań kostnych takich jak złamania patologiczne, objawy ucisku rdzenia i korzeni nerwowych oraz zmniejszają dolegliwości bólowe powodowane przerzutami w układzie szkieletowym. Ponadto zmniejszają epizody hiperkalcemii i hamują progresję przerzutów. Dlatego też znalazły one swoje trwałe i uznane miejsce w leczeniu wspomagającym lub samodzielnym przerzutów nowotworów do kości [23, 24, 25, 26, 27].

BISFOSFONIANY W LECZENIU PRZERZUTÓW DO KOŚCI RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

Pierwszym bisfosfonianem, który wykazał znamienne korzyści w leczeniu przerzutów do kości raka gruczołu krokowego był zoledronian. Międzynarodowe, wieloosrodkowe, randomizowane badanie III fazy przeprowadzone w grupie 422 chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego wykazało znamienne korzyści ze stosowania kwasu zoledronowego (4mg iv co 3 tygodnie) w porównaniu do placebo. Stwierdzono istotne statystycznie ($p=0,021$) zmniejszenie częstości występowania powikłań kostnych. Ryzyko wystąpienia tych powikłań

ment of severe pain resistant to opioids [30]. The American Society of Clinical Oncology (ASCO) recommends that women with breast cancer and pathological lesions in skeletal scintigraphy with accompanying pain are treated with bisphosphonates when there are no visible abnormalities in x-rays. In the case of clinically asymptomatic lesions in scintigraphy which have not been confirmed in x-rays, the treatment with bisphosphonates is not appropriate [31].

The benefits related to bisphosphonate treatment in women treated for breast cancer includes the reduction of bone mass loss as a result of hormone therapy.

The conclusions from a randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of zoledronate in osteoporosis treatment in 351 post-menopausal women were very interesting. Zoledronic acid (4 mg IV) was administered in divided doses or in a single dose for one year. A significant increase in bone density (evaluated by densitometry) in the spine and femur compared to patients receiving placebo was obtained. Moreover, a significant reduction in bone resorption markers (the bone fraction of alkaline phosphatase and C-terminal telopeptide of type I collagen in the serum, and N-terminal telopeptide of type I collagen in the urine) was seen [32].

wśród chorych otrzymujących zoledronian było o 25% mniejsze w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Ponadto wykazano znamienne ($p=0,011$) wydłużenie mediany czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz obniżenie w porównaniu z grupą kontrolną średniej liczby powikłań kostnych przypadających na jednego pacjenta na rok i zmniejszenie dolegliwości ocenianych za pomocą 10 stopniowej skali BPI (Brief Pain Inventory) [28].

BISFOSFONIANY W LECZENIU PRZERZUTÓW DO KOŚCI RAKA PIERSI

Prowadzone badania wskazują na szereg korzyści ze stosowania bisfosfonianów jakie odnoszą chore na raka gruczołu piersiowego.

Okazało się, że bisfosfoniany mogą zmniejszać częstość występowania przerzutów do kości w przebiegu raka piersi. Wg Powels'a i wsp. podawanie kłodronianu w dawce 1600 mg/p.o. na dobę przez okres 2 lat w grupie kobiet operowanych z powodu raka piersi o blisko połowę zmniejszyło częstość występowania przerzutów do kości tym samym wpływając na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [29].

Podawanie wysokich dawek ibandronatu okazało się szczególnie korzystne w leczeniu wspomagającym silnych dolegliwości bólowych opornych na leczenie opioidami [30]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) rekomenduje leczenie bisfosfonianami wśród kobiet chorych na raka piersi ze zmianami patologicznymi w scyntygrafii kośćca i towarzyszącymi bólami przy jednoczesnym braku zmian w badaniu radiologicznym. W przypadku bezobjawowych klinicznie zmian w scyntygrafii nie potwierdzonych badaniem radiologicznym leczenie bisfosfonianami jest nieuzasadnione [31].

Korzyść z podawania bisfosfonianów wśród kobiet leczonych z powodu raka piersi polega również na zmniejszeniu utraty masy kostnej w wyniku stosowania hormonoterapii.

Niezwykle interesujące spostrzeżenia dostarczyło randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, oceniające skuteczność zoledronianu w leczeniu osteoporozy u 351 kobiet w okresie pomenopauzalnym. Kwas zoledronowy (4 mg i.v.) podawany był w dawkach podzielonych lub jednorazowo w ciągu jednego roku. Uzyskano istotne zwiększenie gęstości kości (ocenianej badaniem densytometrycznym) w kręgosłupie i kości udowej w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Ponadto stwierdzono istotne obniżenie markerów resorpcji kości (frakcji kostnej fosfatazy zasadowej i C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I w surowicy oraz N-końcowego telopeptydu kolagenu typu I w moczu) [32].

CONCLUSIONS

The main and most common method of local treatment of tumour metastases to the bones is radiation therapy. There are many methods of radiation therapy, including: local single or fractionated irradiation, and, in the case of multiple metastases, half-body irradiation allowing to achieve similar outcomes.

Relatively few patients are treated operatively. The indications for operative treatment include pathological fractures and metastases associated with a risk of fracture. They are usually located in the long bones which are exposed to high load. Metastases to the spine associated with symptoms of spinal or radicular compression should also be treated surgically. Metastases to the spine without any neurological symptoms are irradiated.

Not uncommonly, post-operative irradiation is performed after surgical treatment of pathological fractures of the long bones or after removal of a metastasis located in the spine. However, radiation therapy is the only method for palliative treatment of clinically symptomatic metastases located in the flat bones.

Over 10 years of experience in the use of biphosphonates have confirmed their clinical values and stabilised their position among the other methods of treating bone metastases. The advance in this field is associated with the introduction of drugs characterised by an increasing efficacy in terms of bone resorption inhibition and a slightly different mechanisms of action in the treatment. The benefits related to this fact consist in both an improvement of treatment outcomes and tolerance, and an extension of therapeutic indications.

PODSUMOWANIE

Podstawową i najczęściej stosowaną metodą leczenia miejscowego przerzutów nowotworów do kości jest radioterapia. Stosowanych jest wiele metod radioterapii takich jak: miejscowe napromienianie jednorazowe, frakcjonowane czy w przypadku mnogich przerzutów napromienianie dużych obszarów ciała, które pozwalają uzyskać podobne wyniki leczenia.

Operacyjnie leczonych jest stosunkowo niewielu chorych. Wskazaniem do leczenia operacyjnego są: złamania patologiczne i przrzuzy zagrażające złamaniem. Najczęściej dotyczą one kości długich, które narażone są na duże obciążenia. Operacyjnie powinny być też leczone przrzuzy do kręgosłupa przebiegające z objawami ucisku rdzenia lub korzeni. Przrzuzy do kręgosłupa bez objawów neurologicznych są napromieniane.

Nierzadko po operacyjnym leczeniu złamań patologicznych w obrębie kości długich czy usunięciu przrzuzy umiejscowionego w kręgosłupa stosowane jest poopercyjne napromienianie. Natomiast radioterapia jest jedyną metodą leczenia paliatywnego objawowych klinicznie przrzutów umiejscowionych w kościach płaskich.

Ponad 10-letnie doświadczenia w stosowaniu bisfosfonianów potwierdziły ich wartość kliniczną i ustabilizowały pozycję wśród innych metod leczenia przrzutów nowotworów do kości. Postęp jaki dokonuje się w tej dziedzinie dotyczy wprowadzania do terapii leków cechujących się coraz większą siłą hamowania resorpcji kości i nieco odmiennymi mechanizmami działania. Korzyści wynikające z tego faktu polegają zarówno na poprawie uzyskiwanych wyników i tolerancji leczenia jak i na rozszerzaniu wskazań do ich stosowania.

References/Piśmiennictwo:

1. Wu J, Wong R, Lloyd N et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases- an evidence-based practice. *BMC Cancer* 2004; 4: 71-80
2. Weber W, Rosler HP, Doll G et al. The percutaneous irradiation of osteolytic bone metastases – a course assessment. *Strahlenther Oncol* 1992; 168 (5): 275-80
3. Schuller H, Wissler L, Pauleit D. Percutaneous radiotherapy of bone metastases. *Aktuelle Radiol* 1997; 7(5): 274-78
4. Eble MJ, Wannemacher M. Topical radiotherapy in the management of skeletal metastases. *Orthopade* 1998; 27(4): 245-49
5. Koswig S, Buchali A, Bohmer D, Schlenger L et al. Palliative radiotherapy of bone metastases. A retrospective analysis of 176 patients. *Strahlenther Oncol* 1999; 175(10): 509-14
6. Wai MS, Mike S, Ines H et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systematic review of the randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004721
7. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H. The effect of single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiotherapy and Oncology* 1999; 52 (2): 101-9
8. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42(5-6): 620-33
9. Tordiglione M, Luraghi R, Antognoni P. Role of palliative and symptomatic radiotherapy in bone metastasis. *Radiol Med (Torino)* 1999; 97(5): 372-77
10. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P et al.: A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(1): 207-14
11. Pergolizzi S, Pontoriero A, Delia P et al. External beam irradiation in the palliation of bone metastases : a practice analysis among Sicilian Departments of Radiation Oncology Tumori 2004; 90(1): 86-90
12. Chow E, Danjoux C, Wong R et al. Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radioter Oncol* 2000; 56(3): 305-14
13. Sutter PM, Regazzoni P. (Impending) pathological fracture. *Swiss Surg.* 2002; 8(2): 81-7
14. Jang JS, Lee SH. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine.* 2005; 2(3): 243-8
15. Wang JC, Boland P, Mitra N et al. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004. *J Neurosurg Spine.* 2004; 1(3): 287-98
16. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (8 suppl): 1588-94
17. Kmietowicz Z. Patients with bone metastases need better care. *BMJ* 1998; 317(7172): 1547-54
18. Benford HL, Frith JC, Auriola S. et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by amino-biphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol.* 1999; 56: 131-140
19. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106
20. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including RAS. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-589
21. Tassone P, Forciniti S, Galea E. et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia* 2000;14: 841- 844
22. Jagdev SP, Croucher PI, Coleman RE. Zoledronate induces apoptosis of breast cancer cells in vitro – Evidence for additive and synergistic effects with taxol and tamoxifen [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2000; 19: 664a
23. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996; 334: 488-493
24. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med.* 1996;335: 1785-1791
25. Berenson JR, Lichtenstein A, Poroter L. et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998;16: 593-602
26. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long-term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090
27. 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: 2038-2044
28. Saad F, Murray R, Venner P. et al. Zoledronic acid is effective in the treatment of bone metastases from prostate cancer; results of a large, phase III, double-blind, randomized trial. *Proceedings of the American Association for Cancer Research.* December 5-9. 2001: Naples Fla. Abstract
29. Powels T, Paterson S, Kanis JA et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-3224
30. Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3587-3592
31. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. 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
32. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 9: 653-661.