

**Maciej Krzakowski***Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa*

# Możliwości systemowego leczenia chorych na złośliwe nowotwory kości

## *Systemic therapy options in malignant bone diseases*

**Słowa kluczowe:** hormonoterapia; chemioterapia; bisfosfoniany  
**Key words:** hormonal therapy; chemotherapy; bisphosphonates

### SUMMARY

Bone metastases (secondary bone neoplasms) represent a more significant epidemiological problem than primary bone neoplasms. The differing histogenesis of primary and secondary malignant bone neoplasms (respectively, mesenchymal and epithelial origin) influences the variability of activity and indications for systemic therapy. A common response is the use of systemic therapy within a multidisciplinary therapeutic approach. The principles of chemotherapy used for primary bone neoplasms are essentially similar in spindle-cell and small-cell sarcomas. Initial multi-drug chemotherapy should be administered in all stages. Chemotherapy may also be used following local treatment, although the role of adjuvant chemotherapy is better defined in small-cell sarcomas. Chemotherapy is also applied in the palliative management of disseminated sarcomas.

Systemic therapy plays an essential role in the management of patients with bone metastases during the course of breast and prostate carcinoma. The use of hormonal therapy is based on endocrine dependency of both malignancies. Chemotherapy represents a treatment of choice in several clinical situations due to high chemosensitivity of the underlying malignancy (e. g., small-cell lung cancer or lymphoma). Bisphosphonates play an important role in the management of bone metastases. The use of bisphosphonates is most justified in patients with breast cancer, multiple myeloma, and prostate carcinoma.

### STRESZCZENIE

Przerzuty do kości innych nowotworów (wtórne nowotwory kości) stanowią znacznie poważniejszy problem epidemiologiczny niż nowotwory pierwotne kości. Odmienna histogeneza pierwotnych i wtórnych nowotworów kości (odpowiednio, pochodzenie mezenchymalne i nabłonkowe) wpływa na różnice w zakresie wskazań i skuteczności leczenia systemowego. Wspólną cechą stanowi wykorzystanie systemowego leczenia w ramach postępowania wielodyscyplinarnego. Wskazania do stosowania chemioterapii w pierwotnych nowotworach kości są ogólnie podobne dla mięsaków wrzecionowatokomórkowych i drobnokomórkowych. Niezależnie od stopnia zaawansowania, leczenie należy zaczynać od wielolekowej chemioterapii. Chemioterapia może być również stosowana po leczeniu miejscowym, chociaż wartość chemioterapii uzupełniającej jest lepiej udokumentowana w mięsakiach drobnokomórkowych. Chemioterapia jest również wykorzystywana w ramach postępowania paliatywnego u chorych na uogólnione mięsaki.

Leczenie systemowe odgrywa podstawową rolę w postępowaniu u chorych z przerzutami do kości raka piersi i raka gruczołu krokowego, w których stosowanie hormonoterapii wynika z ich zależności endokrynej. W niektórych sytuacjach klinicznych, chemioterapia jest leczeniem z wyboru ze względu na wysoką chemio-wrażliwość nowotworu (przykładowo, w drobnokomórkowym raku płuca lub chłoniakach). W leczeniu chorych z przerzutami do kości ważną rolę odgrywają bisfosfoniany. Stosowanie bisfosfonianów jest uzasadnione przede wszystkim w przebiegu raka piersi, szpiczaka plazmocytozy i raka gruczołu krokowego.

## WSTĘP

Leczenie systemowe stanowi jedną z metod postępowania u chorych z rozpoznaniem pierwotnych i wtórnych złośliwych nowotworów kości. Pod względem epidemiologicznym, nieporównywalnie większe znaczenie mają nowotwory wtórne (przerzuty). Przerzuty do kości są obecne u przynajmniej połowy wszystkich chorych, którzy umierają z powodu złośliwych nowotworów [1]. Można przyjąć w związku z tym, że w Polsce rocznie około 45000 chorych na nowotwory ma w chwili zgonu przerzuty w układzie kostnym. Przerzuty do kości powstają najczęściej w przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego (odpowiednio: 65-75% i około 70% wszystkich chorych na wymienione nowotwory). Nowotwory płuca, tarczycy i nerki przebiegają z przerzutami do kości u 30-40% chorych [2]. Poza tym, zmiany kostne (uogólniona osteoliza lub/i osteopenia) są typowe dla szpiczaka plazmocytozy. W następstwie ogólnej poprawy rokowania chorych na złośliwe nowotwory zwiększa się liczba chorych z przerzutami do kości, co stanowi dodatkowe wyzwanie w związku z koniecznością zapewnienia im zadowalającej jakości życia.

Wzrost liczby chorych z przerzutami nowotworów do kości oraz nowe i coraz skuteczniejsze metody ich leczenia wymuszają konieczność ścisłej współpracy onkologa i ortopedy. Nie można zakładać, że stabilizacja złamania patologicznego lub chirurgiczne usunięcie przerzutu kończy leczenie. W bardzo wielu sytuacjach interwencja chirurgiczna powinna być uzupełniona leczeniem systemowym, co może dodatkowo przyczynić się do wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jego jakości.

W odróżnieniu od przerzutów, złośliwe nowotwory o pierwotnym umiejscowieniu w układzie kostnym (głównie mięsaki) występują rzadko. W Polsce stanowią one poniżej 0,5% wszystkich złośliwych nowotworów z liczbą około 100 rejestrowanych zachorowań rocznie [3]. W ciągu ostatnich kilku dekad doszło do bardzo znaczącego postępu w zakresie leczenia tej grupy nowotworów, co wynikało z wprowadzenia koncepcji ich skojarzonego leczenia.

Możliwości systemowego leczenia różnią się w przypadku pierwotnych i wtórnych nowotworów kości. Wynika to w znacznej mierze z biologicznej charakterystyki mięsaków o pochodzeniu mezenchymalnym oraz przerzutów innych nowotworów, które pod względem histogenezy należą w większości do nowotworów nabłonkowych. Determinuje to zarówno wskazania, jak i przeciwnowotworową skuteczność systemowego leczenia (przede wszystkim chemioterapii). Wspólny mianownik w postępowaniu u chorych na pierwotne i wtórne nowotwory kości stanowi

wykorzystanie systemowego leczenia w ramach postępowania wielodyscyplinarnego.

Przedmiotem obecnego opracowania jest omówienie współczesnych możliwości wykorzystania metod systemowego leczenia (chemioterapia, hormonoterapia i leki z grupy bisfosfonianów) w pierwotnych mięsakach kości u dorosłych oraz w ramach paliatywnego postępowania u chorych z rozpoznaniem przerzutów innych nowotworów do kości, ze szczególnym uwzględnieniem przerzutów raka piersi i raka gruczołu krokowego.

## PIERWOTNE NOWOTWORY KOŚCI (MIĘSAKI KOŚCI)

Podział pierwotnych mięsaków kości na mięsaki wrzecionowatokomórkowe i drobnokomórkowe jest uzasadniony różnicami w zakresie wskazań do stosowania poszczególnych metod leczenia. Różnice w zakresie wykorzystania poszczególnych metod terapeutycznych w mięsakach kości dotyczą przede wszystkim zastosowania metod miejscowego leczenia. Radioterapia ma znacznie szersze zastosowanie w ramach postępowania u chorych na mięsaki drobnokomórkowe w porównaniu do mięsaków wrzecionowatokomórkowych, w których większą rolę odgrywa chirurgiczne leczenie (radioterapia ma wątpliwą wartość). Najczęstszym typem złośliwego nowotworu o pierwotnym umiejscowieniu w układzie kostnym jest mięsak kościopochodny, który należy do mięsaków wrzecionowatokomórkowych i doświadczenia na temat zastosowania chemioterapii w tym typie mięsaków oparte są na obserwacjach chorych z rozpoznaniem mięsaka kościopochodnego. Z kolei najczęstszym mięsakiem drobnokomórkowym jest mięsak Ewinga i zalecenia dotyczące chemioterapii w mięsakach drobnokomórkowych wynikają z doświadczeń uzyskanych w tym nowotworze.

## MIĘSAKI WRZECIONOWATOKOMÓRKOWE

Postępowanie terapeutyczne zakłada bezwzględną konieczność wykorzystania leczenia skojarzonego z udziałem przedoperacyjnej chemioterapii wstępnej i leczenia chirurgicznego z następową chemioterapią pooperacyjną. Wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego mięsaków wrzecionowatokomórkowych są ogólnie niezadowalające z wyjątkiem przykostnego mięsaka kościopochodnego.

W mięsakach wrzecionowatokomórkowych najwyższą aktywność w monoterapii wykazują doksoru-

bicyna, cisplatyna, ifosfamid i metotreksat w wysokich dawkach w skojarzeniu z kwasem folinowym. Są one wykorzystywane alternatywnie w ramach wstępnego i pooperacyjnego leczenia z wyjątkiem metotreksatu, którego wykorzystanie u dorosłych chorych jest obecnie ograniczone z uwagi na niekorzystny profil tolerancji. Inne leki (przykładowo – cyklofosfamid, karboplatyna i etopozyd) wykazują mniejszą aktywność i wykorzystywane są jedynie w ramach postępowania paliatywnego [4].

Wstępna chemioterapia obejmuje 3 cykle doksorubicyny i cisplatyny (nie wykazano przewagi schematów złożonych z większej liczby leków). Możliwe jest uzyskanie obiektywnych odpowiedzi częściowych u około 60% chorych, a uzyskanie odpowiedzi ma wyraźne znaczenie prognostyczne (wskaźniki 5-letniego przeżycia wynoszą odpowiednio około 75% i 45-50% u chorych z dobrą i niezadowalającą odpowiedzią na wstępną chemioterapię). Poza zwiększeniem prawdopodobieństwa przeżycia, chemioterapia przedoperacyjna zwiększa szansę przeprowadzenia miejscowego wycięcia nowotworu i zachowania kończyny, co wynika z niszczenia komórek nowotworowych na obwodzie guza [4, 5].

Pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca powinna być dostosowana do skuteczności leczenia przedoperacyjnego, która jest określana na podstawie stopnia martwicy komórek nowotworu w badaniu histologicznym. W przypadku uzyskania wysokiego wskaźnika martwicy (powyżej 90% komórek z cechami uszkodzenia) chemioterapia pooperacyjna powinna polegać na wykorzystaniu schematu identycznego do stosowanego wstępnie (przykładowo, ifosfamid i karboplatyna). W przypadku niezadowalającej odpowiedzi (wskaźnik martwicy poniżej 60%) należy zastosować inne leki – takie podejście wpływa na niewielką poprawę ogólnych wyników leczenia w porównaniu do chorych, u których schemat pooperacyjnej chemioterapii nie ulega modyfikacji [6].

Leczenie chorych z nawrotami mięsaków wrzecionowatokomórkowych oraz chorych w stadium pierwotnego uogólnienia powinno również polegać na postępowaniu skojarzonym z udziałem chemioterapii i leczenia chirurgicznego (resekcje wszystkich możliwych do wycięcia przerzutów) [4]. W przypadku możliwości wykonania doszczętnego wycięcia wszystkich przerzutów wskaźniki przeżycia 5-letniego mieszczą się w granicach 25-40% [7].

W leczeniu chorych z nawrotami mięsaków wrzecionowatokomórkowych nie można wskazać na optymalny schemat chemioterapii paliatywnej. Należy stosować schematy wielolekowe z wykorzystaniem leków niestosowanych w ramach wcześniejszego leczenia z wyjątkiem chorych z nawrotami po upływie 12

miesiący od jego zakończenia (w takiej sytuacji uzasadnione jest ponowne zastosowanie pierwotnego schematu) [4].

## MIĘSĄKI DROBNOKOMÓRKOWE

Postępowanie skojarzone w mięsákach drobnokomórkowych wykorzystuje wszystkie metody leczenia (w odróżnieniu od mięsáków wrzecionowatokomórkowych, istotną rolę odgrywa radioterapia z uwagi na wysoką promieniowrażliwość). Ze względu na wysoką wrażliwość na działanie leków cytotoksycznych leczenie powinno być rozpoczynane od wstępnej chemioterapii niezależnie od stopnia zaawansowania choroby. Wstępna chemioterapia powinna być stosowana dłużej (5-6 cykli) niż w przypadku leczenia chorych na mięsaki wrzecionowatokomórkowe. Po przeprowadzeniu leczenia miejscowego (leczenie chirurgiczne i radioterapia) należy kontynuować chemioterapię z założeniem konsolidującym.

Spektrum leków aktywnych w mięsákach drobnokomórkowych jest nieco szersze niż w mięsákach wrzecionowatokomórkowych i obejmuje doksorubicynę, ifosfamid, cyklofosfamid, daktynomycynę, etopozyd i winkrystynę. Wymienione leki w monoterapii prowadzą do uzyskania odpowiedzi u powyżej 30% chorych, a najwyższy wskaźnik dotyczy ifosfamidu i cyklofosfamidu (około 80% odpowiedzi). Schematy wielolekowe w porównaniu do monoterapii pozwalają uzyskać wyższe odsetki odpowiedzi z wydłużeniem czasu trwania remisji [8, 9].

Chemioterapia odgrywa ważną rolę w leczeniu chorych z pierwotnym uogólnieniem mięsáków drobnokomórkowych, jak również jest stosowana w leczeniu chorych z nawrotami po leczeniu pierwotnym [9].

## WTÓRNE NOWOTWORY KOŚCI (PRZERZUTY INNYCH NOWOTWORÓW)

Leczenie chorych z przerzutami innych nowotworów do kości ma założenie paliatywne i wykorzystuje metody o działaniu ogólnoustrojowym (chemioterapia, hormonoterapia, bisfosfoniary, izotopy promieniotwórcze) lub/i miejscowym (leczenie chirurgiczne, radioterapia wiązkami zewnętrznymi).

Decyzja o stosowaniu metod leczenia systemowego powinna być poprzedzona w pierwszej kolejności oceną zasięgu zmian i ryzyka złamania zmienionych nowotworowo okolic układu kostnego oraz zastosowaniem właściwego leczenia miejscowego w przypadku stwierdzenia stanu zagrożenia. W celu ustalenia właściwego postępowania należy również ocenić

ewentualną obecność przerzutów poza układem kostnym. Elementem o istotnym znaczeniu podczas podejmowania decyzji terapeutycznej jest znajomość rodzaju zmian w kościach, co wpływa na stosowanie leków z grupy bisfosfonianów. Kolejnym, ważnym czynnikiem jest znajomość typu histologicznego nowotworu, który powoduje przerzuty do kości. Umożliwia to dokonanie wyboru chemioterapii (przerzuty nowotworów o wysokiej chemiowrażliwości – drobнокomórkowy rak płuca, chłoniaki, nowotwory zarodkowe jądra) lub leczenia hormonalnego (rak piersi, rak gruczołu krokowego). W przypadku przerzutów do kości raka piersi dodatkowo bardzo istotne jest określenie stopnia hormonozależności, której wykładnikiem jest stopień ekspresji receptorów hormonalnych (estrogenowych lub/i progesteronowych). Wreszcie, istotne znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu systemowym ma ocena stanu ogólnej sprawności chorych i wydolności ważnych życiowo narządów, chorób współistniejących, charakterystyki wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego oraz określenie potencjalnego wpływu leczenia na wskaźniki jakości życia (chemioterapia w większym stopniu może wpłynąć negatywnie na wskaźniki jakości życia w porównaniu do leczenia hormonalnego).

Hormonoterapia i chemioterapia stosowane u chorych z przerzutami do kości są w ścisłym znaczeniu metodami leczenia przeciwnowotworowego. Leki hormonalne oraz cytotoksyczne działają na komórki nowotworowe umiejscowione w macierzy kostnej, które w wyniku stymulacji osteoklastów lub/i osteoblastów wywołują procesy osteolizy lub nadmierne go kościotworzenia wokół depozytów nowotworowych. Ze względu na przedstawioną patogenezę przerzutów do kości istotne jest hamowanie resorpcji kostnej, której mediatorem są osteoklasty, co umożliwiają bisfosfoniany. Mechanizm działania leków tej grupy polega na zaburzeniu aktywności osteoklastów i indukowaniu ich apoptozy, a także hamowaniu adhezji komórek nowotworowych do tkanki kostnej i przeciwdziałaniu angiogenezie. Stosowanie bisfosfonianów prowadzi do znamienego statystycznie zmniejszenia częstości występowania powikłań przerzutów (epizody hiperkalcemii, zespoły bólowe, patologiczne złamania kręgow i innych odcinków kości oraz zespoły kompresji rdzenia kręgowego), a także wydłużenia czasu do ich wystąpienia [10,11]. Bisfosfoniany pierwszej i drugiej generacji mają udokumentowaną wartość w leczeniu chorych z przerzutami do kości raka piersi oraz szpiczaka plazmocytoowego [10,12]. Wyniki badań z bisfosfonianami trzeciej generacji wskazują również na możliwość uzyskania korzyści u chorych z przerzutami do kości raka gruczołu krokowego i innych nowotworów, w któ-

rych stosowanie tych leków było dotychczas uważane za nieskuteczne [13,14]. Problemem, który utrudnia racjonalne stosowanie bisfosfonianów jest nadal brak wartościowych czynników predykcyjnych odpowiedzi.

Poważnym problemem związanym ze stosowaniem systemowego leczenia chorych z przerzutami do kości (zarówno hormonoterapii oraz chemioterapii, jak też inhibitorów resorpcji) wynika z trudności w obiektywnej ocenie odpowiedzi terapeutycznej (szczególnie we wczesnym okresie leczenia). Badania radiograficzne i scyntygraficzne kości są wartościowe dopiero w przypadku oceny przeprowadzanej po upływie kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Potencjalnie użyteczne w ramach wczesnej oceny odpowiedzi może być w przyszłości oznaczanie poziomu, swoistych dla układu kostnego, biochemicznych markerów resorpcji (przykładowo, telopeptydów kolagenowych typu I), ale wartość takiego sposobu monitorowania odpowiedzi wymaga potwierdzenia w ramach badań klinicznych. Zastosowanie pozytronej tomografii emisyjnej w monitorowaniu odpowiedzi przerzutów do kości jest metodą teoretycznie obiecującą, ale jej wykorzystanie w praktyce ogranicza wysoki koszt badań.

## PRZERZUTY RAKA PIERSI DO KOŚCI

Rokowanie chorych na raka piersi z przerzutami wyłącznie w kościach jest wyraźnie lepsze w porównaniu z umiejscowieniem przerzutów w innych narządach. Mediana przeżycia chorych z przerzutami umiejscowionymi jedynie w układzie kostnym wynosi około 24 miesięcy, a w przypadku obecności przerzutów w wątrobie zaledwie około 3 miesięcy [15]. Stosowanie hormonoterapii u chorych z przerzutami do kości jest postępowaniem z wyboru w przypadku potwierdzenia stanu hormonozależności, co oznacza ekspresję receptorów hormonalnych. Leczenie hormonalne, niezależnie od rodzaju zastosowanego leku, prowadzi do uzyskania odpowiedzi u 30-60% chorych. Mediana długości odpowiedzi wynosi około 15 miesięcy [16]. Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych z przerzutami raka piersi jest tamoksyfen, który może być stosowany przed i po okresie menopauzy. Poza tym, u chorych przed menopauzą istnieje możliwość stosowania leczenia ablacyjnego (chirurgiczna kastracja lub farmakologiczna supresja czynności wydzielniczej jajników), a po menopauzie wartościowe są leki z grupy inhibitorów aromatazy. W aspekcie hormonoterapii raka piersi należy pamiętać o możliwości osiągnięcia obiek-

tywnych korzyści w wyniku leczenia sekwencyjnego, co oznacza stosowanie leczenia kolejnymi metodami. Czas konieczny do uzyskania odpowiedzi w przypadku stosowania hormonoterapii jest zwykle dłuższy niż w przypadku chemioterapii, ale uzyskane odpowiedzi trwają na ogół dłużej [17].

Leki z grupy inhibitorów aromatazy zostały wprowadzone z założeniem poprawy wskaźnika terapeutycznego, co oznacza wyższą aktywność przeciwnowotworową przy jednoczesnej lepszej tolerancji. W badaniach randomizowanych wykazano ich porównywalną lub wyższą skuteczność w porównaniu do tamoksyfenu, a także ogólnie lepszy profil tolerancji. W odniesieniu do chorych z przerzutami ograniczonymi wyłącznie do kości skuteczność inhibitorów aromatazy była znamiennej wyższa [18].

U chorych na raka piersi z przerzutami w układzie kostnym chemioterapia jest wskazana jedynie w przypadku braku ekspresji receptorów hormonalnych, a także u chorych z współistniejącymi przerzutami do narządów miękkich o dużej dynamice progresji. Odpowiedzi są obserwowane u około 50% chorych, ale zwykle trwają krócej niż po leczeniu hormonalnym (mediana około 9-12 miesięcy) [16, 17, 18].

## PRZERZUTY RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO DO KOŚCI

U większości chorych rak gruczołu krokowego wykazuje hormonozależność. W związku z tym metody ablacji androgenowej (chirurgiczna lub farmakologiczna) stanowią leczenie pierwszej linii. Przerzuty do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego występują u ponad 80% chorych i w obrazie radiograficznym cechują się obszarami wzmożonej gęstości kostnej. Sugeruje to, że nadmierna aktywność osteoblastów stanowi najważniejszą reakcję na obecność komórek nowotworu. Z drugiej strony, badania biochemiczne i histomorfometryczne wskazują również na udział procesów osteolizy w patogenezie przerzutów do kości w raku gruczołu krokowego. Dodatkowo, u chorych na raka gruczołu krokowego często występuje utrata masy kostnej w następstwie leczenia ablastycznego, co potęguje ryzyko występowania kostnych powikłań w przebiegu przerzutów do kości [19].

Eliminacja androgenów (chirurgiczna lub farmakologiczna ablastacja) lub zahamowanie ich wpływu na tkanki docelowe (antyandrogeny) stanowią podstawę postępowania u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego. Hormonoterapia pierwszej linii pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u około 80% chorych, a jej mediana wynosi 18-24 miesiące. Hormonalne leczenie drugiej linii jest mniej skutecz-

ne (około 30% odpowiedzi z medianą czasu trwania około 6 miesięcy) [19]. W przypadku wystąpienia fazy oporności na leczenie przeciwandrogenowe wartościowe może być stosowanie kortykosteroidów (zmniejszenie dolegliwości bólowych u około 60% chorych z poprawą lub stabilizacją obrazu scyntygraficznego kości u około 55% chorych) [20]. U części chorych skuteczne może być podejmowanie prób chemioterapii mitoksantronem lub docetakselem w skojarzeniu z hydrokortyzonem, co pozwala wydłużyć czas przeżycia chorych i uzyskać znaczące złagodzenie dolegliwości [21, 22, 23].

W świetle wyników ostatnio opublikowanych badań u chorych na raka gruczołu krokowego uzasadnione jest stosowanie zoledronianu (bisfosfonian trzeciej generacji) [13]. W porównaniu do placebo korzyści wyrażają się możliwością zmniejszenia częstości powikłań kostnych i opóźnieniem ich występowania.

## PRZERZUTY INNYCH NOWOTWORÓW DO KOŚCI

Chemioterapia odgrywa istotną rolę w postępowaniu paliatywnym u chorych z przerzutami do kości nowotworów chemiowrażliwych (drobnokomórkowy rak płuca, chłoniaki, zarodkowe nowotwory jądra). W mniejszym stopniu lub w ogóle nie ma zastosowania w innych nowotworach, które są zaliczane do niewrażliwych na leki cytotoksyczne (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, czerniak). W przypadku tych nowotworów u chorych leczonych zoledronianem stwierdzono w porównaniu do placebo podobne korzyści do obserwowanych u chorych na raka piersi [14, 24]. Należy podkreślić, że również i w tych sytuacjach nie zostały określone czynniki predycyjne odpowiedzi na zastosowanie leków hamujących procesy resorpcji kostnej. W połączeniu z wysokim kosztem leczenia i stosunkowo ograniczonym odsetkiem chorych odnoszących korzyści paliatywne utrudnia to powszechne stosowanie bisfosfonianów w przypadku wymienionych nowotworów. Powinny być rozważane jedynie w przypadku wyczerpania możliwości opanowania dolegliwości za pomocą paliatywnej radioterapii i farmakologicznego leczenia bólu.

## PODSUMOWANIE

Leczenie systemowe odgrywa istotną rolę zarówno u chorych z rozpoznaniem pierwotnych nowotworów kości, jak również chorych z przerzutami do kości innych nowotworów. W obu sytuacjach zastosowanie leczenia systemowego powinno być elemen-

tem postępowania wielodyscyplinarnego, z uwzględnieniem wszystkich metod leczenia miejscowego, jak i farmakologicznego. Wprowadzenie do praktyki klinicznej bisfosfonianów przyczyniło się do bardzo istotnej poprawy paliatywnego postępowania u chorych z przerzutami do kości. Ich stosowanie powinno uwzględniać uwarunkowania medyczne i ekonomiczne.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
2. Plunkett T, Rubens R. The biology and management of bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; 31: 89-96.
3. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce 2 2002 roku. Biuletyn Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2004.
4. Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B. Sarcomas of the bone. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer: Principles and practice of oncology*. Wyd. VII. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005: 1638-1686.
5. Bacci G, Bertoni F, Longhi A i wsp. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003; 97: 3068-3075.
6. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F i wsp. Long-term outcome for patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Instituto Ortopedico Rizzoli according to the IOR/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4016-4027.
7. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G i wsp. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776-790.
8. Grier HE. The Ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991-1004.
9. Ruka W. Pierwotne nowotwory złośliwe kości u dorosłych. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*. Wyd. I. Warszawa, Borgis – Wydawnictwo Medyczne 2001: 405-436.
10. Theriault RL, Hortobagyi GN. The evolving role of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2001; 28: 284-290.
11. Lipton A. Bisphosphonates and metastatic breast cancer. *Cancer* 2003; 97 (supl. 3): 848-853.
12. Saad F, Gleason DM, 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.
13. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS 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. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
14. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 30: 1588-1594.
15. Harvey H. Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1646-1651.
16. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y i wsp. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2570-2576.
17. Pieńkowski T. Rak piersi. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*. Wyd. I. Warszawa, Borgis – Wydawnictwo Medyczne 2001; tom II: 87-139.
18. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart M. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 617-632.
19. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate cancer. *Cancer* 2000; 88: 2989-2994.
20. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y i wsp. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 2570-2576.
21. Martel CL, Gumerlock PH, Meyers FJ, Lara PN Jr. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 171-187.
22. Tannock IF, de Witt R, Berry WR i wsp. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512.
23. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA i wsp. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520.
24. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-969.

*Adres do korespondencji / Address for correspondence*  
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski  
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
02-781 Warszawa, ul. W. K. Roentgena 5  
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

Otrzymano / Received 11.04.2005 r.  
Zaakceptowano / Accepted 23.06.2005 r.