

Radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości

Palliative radiotherapy for bone metastases

Wojciech Rolski, Dorota Kiprian, Andrzej Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

Streszczenie

Tkanka kostna należy do najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych. Najczęstszym objawem rozsiewu do kości jest ból. Radioterapia (RT) to powszechnie stosowana metoda leczenia paliatywnego przerzutów do kości. Zmniejsza nasilenie dolegliwości bólowych oraz ryzyko powikłań kostnych. Efekt przeciwbólowy obserwuje się u 50–80% chorych, a u 20–50% uzyskuje się całkowite ustąpienie dolegliwości. W licznych badaniach z randomizacją i metaanalizach wykazano zbliżoną skuteczność przeciwbólową napromieniania zarówno jedną frakcją, jak i dłuższych schematów leczenia, jednak wydłużenie czasu leczenia zmniejsza częstość wskazań do powtórnej RT. Obecnie większość zaleceń terapeutycznych rekomenduje stosowanie jednej frakcji RT w leczeniu bolesnych przerzutów do kości, ale w przypadku zagrożenia złamaniem patologicznym, współistnienia bólu neuropatycznego czy przewidywanego długiego przeżycia większą skuteczność wykazuje napromienianie frakcjonowane.

Słowa kluczowe: radioterapia paliatywna, przerzuty do kości, ból, frakcjonowanie dawki.

Abstract

Bone is a common site for metastatic carcinoma. Pain is the most common symptom of bone metastases. Radiation therapy (RT) is an effective method of palliative treatment of painful bone metastases. The main aim of RT are pain relief and prevention of skeletal complications. Analgesic effect is achieved in 50-80% of patients and complete response rate was 20-50%. Numerous randomized trials and meta-analyses confirmed similar results in achieving pain relief with single dose and multiple fraction RT schedules. However significantly higher re-treatment rate with single dose RT was evident. Many present guidelines recommend single fraction RT as a standard for painful bone metastases. Multiple fraction schedules are more effective in neuropathic pain associated with bone metastases, longer life expectancy and risk of pathologic fracture.

Key words: palliative radiotherapy, bone metastases, pain, dose fractionation.

Adres do korespondencji:

Wojciech Rolski, Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: wojciechrolski@wp.pl

WSTĘP

Tkanka kostna należy do najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych [1]. Ryzyko rozsiewu do kości zależy m.in. od lokalizacji ogniska pierwotnego. Największą częstość (do 75%) obserwuje się u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego i piersi, a stosunkowo długi czas przeżycia tej grupy pacjentów sprawia, że są oni szczególnie zagrożeni wystąpieniem powikłań rozsiewu do kości: dolegliwości bólowych, złamań patologicznych, ucisku rdzenia lub korzeni nerwowych, hiperkalcemii

nowotworowej czy konieczności leczenia operacyjnego. Najczęstszymi lokalizacjami przerzutów są kręgi, miednica, żebra i kości długie. Nasilone dolegliwości bólowe i ograniczenie możliwości poruszania się znacząco pogarszają jakość życia chorych. Należy podkreślić, że częstszą niż progresja choroby nowotworowej przyczyną zgonu chorych z izolowanymi przerzutami do kości są powikłania unieruchomienia. Radioterapia (RT) to powszechnie stosowana metoda paliatywnego leczenia przerzutów do kości. Przeprowadzone w ciągu ostatnich 30 lat badania z randomizacją i najnowsze metaanalizy

potwierdziły wysoką skuteczność promieniowania jonizującego w łagodzeniu dolegliwości bólowych towarzyszących przerzutom do kości [2, 3]. Celem paliatywnego leczenia przerzutów do kości jest przywrócenie optymalnej jakości życia przy zastosowaniu jak najmniej obciążającego postępowania terapeutycznego.

BÓL TOWARZYSZĄCY PRZERZUTOM DO KOŚCI

Ból kostny (BK) jest jedną z najczęstszych dolegliwości u chorych na nowotwory złośliwe. Występuje u ok. 70–95% chorych z przerzutami do kości i nierzadko może wyprzedzać pojawienie się wyraźnych zmian destrukcyjnych w tkance kostnej. Na silne dolegliwości bólowe skarżyło się ok. 60% chorych na raka gruczołu krokowego, natomiast silny ból bez przerzutów do kości występował dwukrotnie rzadziej. Jedynie w 10–15% przypadków objawy miały niewielkie nasilenie [4]. Podobną zależność obserwowano również dla innych lokalizacji ogniska pierwotnego – silny ból zgłaszało 49% chorych z przerzutami do kości i 31% bez zmian w układzie kostnym [5]. Patofizjologiczny mechanizm bólu kostnego jest złożony. Przyjmuje się, że jest on wynikiem oddziaływania uwalnianych mediatorów, zwiększonego ciśnienia w obrębie kości, mikrozłamań, rozciągania i naciekania okostnej oraz złamań i mechanicznej niestabilności fragmentów tkanki kostnej. Ucisk rdzenia, nerwów czaszkowych i obwodowych oraz prowadząca do drażnienia drobnych włókien nerwowych niestabilność beleczek kostnych odpowiadają za komponentę neuropatyczną bólu towarzyszącego przerzutom do kości. Ucisk rdzenia przez odłamy kostne, nacieki w kanale kręgowym lub zaburzenia krążenia krwi mogą prowadzić do zaburzeń neurologicznych: zaburzeń czucia, niedowładów lub porażań kończyn, a niekiedy również zaburzeń oddawania moczu lub stolca [6].

Ból, ograniczenie możliwości poruszania się, przeciążenie i zwiększone odcinkowe napięcie pewnych grup mięśni oraz wyniszczenie odpowiadają za współistniejący ból mięśniowo-powięziowy. Najczęściej towarzyszy on przerzutom do kręgosłupa, miednicy i kości długich i w istotny sposób pogarsza jakość życia chorych.

MECHANIZM DZIAŁANIA PRZECIWBÓLOWEGO, WSKAZANIA I TECHNIKA RADIOTERAPII

Mechanizm działania przeciwbólowego RT przerzutów do kości został słabo poznany. Prawdopodobnie jest on złożony i nie ogranicza się jedynie do bezpośredniego działania przeciwnowotworowego na komórki guza przerzutowego czy oddziaływania

na komórki wyzwalające mediatory stanu zapalnego. Należy oczekiwać, że w przypadku współistnienia bólu neuropatycznego konieczne jest zastosowanie wyższych dawek RT. Kolejną trudność w ocenie skuteczności efektu promieniowania jonizującego stanowi jednocześnie stosowanie intensywnego, farmakologicznego leczenia przeciwbólowego.

U chorych z przerzutami do kości wskazania do RT obejmują: ból kostny, ucisk lub zagrożenie uciskiem na rdzeń kręgowy oraz zagrożenie złamaniem lub złamanie patologiczne (po odpowiednim zaopatrzeniu).

Przeciwwskazaniem do RT są m.in. związane z tolerancją narządów krytycznych (w tej sytuacji klinicznej głównie rdzenia kręgowego, jelit, pęcherza moczowego) wyczerpanie możliwości kolejnego napromieniania danej okolicy, niski stopień sprawności i krótki, kilkudniowy spodziewany czas przeżycia chorych.

Obecnie większość zaleceń terapeutycznych rekomenduje stosowanie jednej frakcji RT w leczeniu bolesnych przerzutów do kości. W większości przypadków chorzy napromieniani są jedną frakcją 6–8 Gy. Preferowanymi schematem frakcjonowanej RT jest 5×4 Gy lub 10×3 Gy. Najczęściej wybierany sposób leczenia to napromienianie na jedno pole lub technika dwóch pól przeciwległych. W przypadku komponenty neuropatycznej, zagrożenia złamaniem patologicznym czy przewidywanego długiego przeżycia częściej stosuje się leczenie frakcjonowane [7]. W przypadku mnogich przerzutów do kości niektóre ośrodki przeprowadzają napromienianie połowy ciała (*hemibody irradiation* – HBI). Wysoką skuteczność przy akceptowalnym poziomie toksyczności uzyskano, podając 6 Gy i 8 Gy odpowiednio na górną i dolną połowę ciała [8].

WYNIKI LECZENIA I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE RADIOTERAPII

W licznych badaniach z randomizacją wykazano zbliżoną skuteczność przeciwbólową napromieniania jedno- lub wielofrakcyjnego [9].

Odsetek odpowiedzi (częściowego i całkowitego ustąpienia bólu) na RT (niezależnie od sposobu frakcjonowania) wynosił ok. 50–80%, a u 20–50% chorych uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości [10–14]. Największą skuteczność RT obserwuje się w przypadku raka piersi i gruczołu krokowego oraz przerzutów do kości długich i kręgosłupa [15]. Uzyskane wyniki potwierdzono w kolejnych metaanalizach [2, 3]. Różnica skuteczności między pojedynczą frakcją (≥ 8 Gy) a napromienianiem frakcjonowanym była niewielka. Frakcjonowana RT zmniejszała częstość wskazań do powtórnego napromieniania w tej samej lokalizacji oraz ryzyko złamań patolo-

gicznych [9, 16]. Wybór schematu leczenia zależy również od stopnia sprawności chorych, przewidywanego czasu przeżycia, obecności przerzutów pozakostnych oraz lokalizacji przerzutów do kości. W przypadku napromieniania zmian zlokalizowanych w kręgach, zagrożenia złamaniem u chorych z zachowaną (lub możliwą do przywrócenia) sprawnością ruchową, obecnością nacieku nowotworowego w okolicznych tkankach miękkich oraz z zespołami korzeniowymi preferuje się dłuższe schematy frakcjonowania [17, 18]. Frakcjonowana RT jest postępowaniem z wyboru w większości przypadków kompresji rdzenia kręgowego (w przypadku braku możliwości odbarczenia chirurgicznego lub po skutecznym zabiegu operacyjnym), a jej skuteczność zależy od nasilenia objawów neurologicznych i czasu ich trwania.

Wysoka skuteczność RT paliatywnej sprawia, że u ok. 35–40% chorych nie stwierdza się w toku obserwacji niepowodzenia leczenia promieniami (nasilenia bólu kostnego, konieczności powtórnej RT) [18]. Efekt przeciwbólowy dla jednej i wielu frakcji obserwuje się już po kilku dniach od napromieniania i utrzymuje się on ok. 3–5 miesięcy. Czas całkowitej remisji bólu wynosi 1–4 miesięcy i w niektórych badaniach okazał się nieznacznie dłuższy dla frakcjonowanej RT [8, 15, 19–22] (tab. 1.). Mimo tendencji do dłuższej odpowiedzi na frakcjonowaną RT efekt leczenia po jednym roku obserwacji był zbliżony dla obu sposobów frakcjonowania [23]. Należy zaznaczyć, że część chorych w okresie obserwacji była poddawana leczeniu systemowemu oraz modyfikacjom leczenia przeciwbólowego, co również mogło wpłynąć na ostateczny wynik analizy.

Skuteczność leczenia nie zależy od punktu wyjścia lub rozpoznania histopatologicznego nowotworu. Niestety, jedynie w pojedynczych badaniach przeprowadzono klasyfikację bólu w zależności od jego etiologii oraz współistnienia bólu neuropatycznego. Niekorzystnym czynnikiem predykcyjnym skuteczności przeciwbólowej RT jest obecność komponenty neuropatycznej bólu. Należy oczekiwać, że w tych przypadkach efekt przeciwbólowy RT będzie mniejszy [18]. U tych chorych należy włączyć leki stosowane typowo w bólu neuropatycznym.

W toku dłuższej obserwacji u 30–40% chorych dochodzi do stopniowego uwapnienia ogniska

litycznego, co zmniejsza ryzyko złamania patologicznego. Dłuższe schematy leczenia zwiększają prawdopodobieństwo remineralizacji kości. Porównanie schematu 1×8 Gy i 10×3 Gy wykazało, że średnia gęstość kości po 6 miesiącach od RT wzrosła odpowiednio o 173% i 120% w stosunku do wartości początkowych [24]. U ok. 5–8% chorych dochodzi do złamań patologicznych mimo przeprowadzenia RT, dlatego niektórzy autorzy zalecają profilaktyczne zabezpieczenie zagrożonych złamaniem odcinków kości (np. przy zniszczeniu 50% warstwy korowej), a następnie RT [13, 14, 25].

Najczęściej nie obserwuje się działań niepożądanych RT lub mają one niewielkie nasilenie i zależą od lokalizacji ogniska przerzutowego. Większą częstość wczesnych (występujących w trakcie lub w krótkim czasie po zakończeniu radioterapii) odczynów popromiennych obserwuje się w przypadku leczenia frakcjonowanego. Dla schematu 10×3 Gy częstość ta jest prawie dwukrotnie większa niż dla jednej frakcji RT [9, 26]. Ze względu na paliatywny charakter leczenia oraz niekorzystne rokowanie ryzyko wystąpienia i następstwa odczynów późnych (występujących po 6 miesiącach od RT) mają mniejsze znaczenie. Jednym z niezależnych od lokalizacji i objętości napromienianych tkanek działań niepożądanych jest przejściowe, 1–2-dniowe nasilenie bólu (*pain flare*) bezpośrednio po napromienianiu. Szacuje się, że występuje ono z różnym nasileniem u ok. 40% chorych [26, 27]. Ryzyko pojawienia się objawów można zmniejszyć, podając profilaktycznie kortykosteroidy. Skuteczność tej grupy leków sugeruje, że nasilenie objawów po RT może się wiązać z wyzwoleniem mediatorów stanu zapalnego w napromienianym przerzucie [28].

OPIS PRZYPADKU

Chory, 56 lat, z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (hist.-pat.: *adenocarcinoma* G2), z przerzutami do kości, niedokrwistością i małopłytkowością w przebiegu choroby nowotworowej (WBC $3300/\text{mm}^3$; RBC $3,22 \text{ mln}/\text{mm}^3$; HGB $9,6 \text{ g/dl}$, PLT $33\,000/\text{mm}^3$) został skierowany z hospicjum domowego na konsultację w celu kwalifikacji do radioterapii o założeniu przeciwbólowym. Dotychczas otrzymywał

Tabela 1. Porównanie skuteczności RT – jedna frakcja vs kilka frakcji RT [8]

	Jedna frakcja	Kilka frakcji	p
odpowiedź całkowita	28%	30%	NS
odpowiedź na leczenie	71%	74%	NS
konieczność powtórnej RT	20%	8%	< 0,00001
złamania patologiczne	3,2%	2,8%	NS
kompresja rdzenia	2,8%	1,9%	NS

NS – różnica nieznamienne statystycznie

siarczan morfiny o przedłużonym działaniu 2×90 mg, gabapentynę 3×200 mg, deksametazon 1×4 mg oraz morfinę krótko działającą w przypadku wystąpienia bólów przebijających. Ze względu na podwyższone stężenie kreatyniny i mocznika nie otrzymywał bifosfonianów. Poziom PSA wynosił 233 ng/ml. W chwili zgłoszenia chory skarżył się na nasilone dolegliwości bólowe kręgosłupa (VAS 8) oraz osłabienie. Poruszał się z pomocą osób trzecich, stopień sprawności wg WHO 3.

W badaniu tomografii komputerowej odcinka piersiowego i lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa stwierdzono liczne zmiany osteosklerotyczne zajmujące prawie całe objęte badaniem kości. Widoczne były niewielkie ogniska osteolizy z patologicznymi nadłamaniami. Zmiany obejmowały całe kręgi, kość krzyżową, żebra, mostek oraz objęte badaniem części obręczy barkowej i miednicy. Odnotowano złamanie blaszek granicznych trzonów kręgów L3, Th11, Th9. Progresja w stosunku do badania poprzedniego.

W konwencjonalnych rentgenogramach uwidoczniono we wszystkich kościach miednicy i kręgach lędźwiowych masywne zmiany przerzutowe z przewagą zmian blastycznych. Zmiany przerzutowe dotyczyły także górnych odcinków kości udowych. Po stronie lewej były zlokalizowane w obrębie szyjki i okolicy międzykrętarzowej, prawdopodobnie także po prawej stronie znajdowały się ogniska lityczne – ich umiejscowienie mogło zagrażać złamaniem.

W badaniu scyntygraficznym stwierdzono liczne ogniska wzmożonego gromadzenia znacznika osteotropowego w kościach czaszki, kręgosłupa, obręczy barkowej i miednicznej, mostka, okolicach krętarzy obu kości udowych. Progresja w stosunku do badania sprzed roku.

Ze względu na niski stopień sprawności, krótki spodziewany czas przeżycia oraz niskie wartości płytek chory został zakwalifikowany do paliatywnej RT. Fotonami X 6 MV podano jedną frakcję 6 Gy/t na odcinek L3-L5 kręgosłupa. Napromienianie powtórzono po 7 dniach, a trzecią frakcję podano po 3 tygodniach. W międzyczasie na obszar zagrożonej złamaniem szyjki kości udowej lewej podano 20 Gy/t w 5 frakcjach po 4 Gy. Dzięki leczeniu uzyskano znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę stopnia sprawności. Nasilenie VAS oceniano przed każdym napromienianiem i podczas każdej wizyty lekarskiej. Efekt leczenia był widoczny już po pierwszej frakcji (VAS 5) i po zakończeniu RT (VAS 3). Po zakończeniu RT nie zanotowano nasilenia dolegliwości bólowych, chory nie wymagał istotnych modyfikacji i zmian leczenia przeciwbólowego mimo stopniowego wzrostu PSA do 1659 ng/ml, który świadczył o progresji choroby nowotworowej. Nie obserwowano pogorszenia

parametrów morfologii krwi w następstwie przeprowadzonej RT. Chory zmarł 4 miesiące po zakończeniu RT.

DYSKUSJA

Ocena skuteczności przeciwbólowej RT jest utrudniona ze względu na subiektywny charakter dolegliwości i wiele ocenianych parametrów, a także złożoną etiologię oraz obecność licznych czynników modyfikujących reakcję na RT (np. leki przeciwbólowe, inne objawy somatyczne czy stan psychiczny chorego) [29]. Zastanawiające, że niższa dawka RT okazuje się równie skuteczna jak napromienianie frakcjonowane. Jeśli efekt leczenia zależałby wyłącznie od zmniejszenia masy guza, to podanie wyższej dawki całkowitej pozwalałoby uzyskać lepszy efekt przeciwbólowy, dlatego przyjmuje się, że skuteczność RT uzależniona jest od szeregu różnych mechanizmów odpowiadających za powstanie bólu towarzyszącego przerzutom do kości. W ostatnim czasie odkryto jeden z najważniejszych mechanizmów odpowiadających za równowagę procesów osteolizy i odbudowy tkanki kostnej: układ receptora aktywującego czynnik jądrowy B i jego liganda RANK-RANKL (*receptor activator of nuclear factor-B – receptor activator of nuclear factor-B ligand*) [30]. Wytwarzany przez osteoblasty RANKL, wiążąc się z receptorem RANK na powierzchni prekursorów osteoklastów, stymuluje proces osteoklastogenezy, natomiast osteoprotegereyny, wiążąc się z RANKL, blokują ten proces [31]. W wielu nowotworach obserwuje się nasilenie procesów osteolizy poprzez zwiększenie ekspresji RANK oraz obniżenie ekspresji i degradację osteoprotegereyn. Zahamowanie osteolizy nowotworowej po RT może też być związane z obniżeniem poziomu czynników wzrostu, cytokin macierzy kostnej lub osteoklastów i w sposób pośredni wpływać na wielkość ogniska przerzutowego w kości [32]. Z tego też względu skuteczność RT może w większym stopniu zależeć od jej wpływu na układ RANK niż od bezpośredniego zniszczenia pewnej liczby komórek nowotworowych. Poparciem tej tezy jest obserwacja zależności pomiędzy dobrym efektem przeciwbólowym a utrzymującym się niskim stężeniem markerów resorpcji kostnej: pirydynoliny i deoksypirydynoliny w moczu [33]. Obserwacje te wskazują, że odpowiedź na leczenie zależy od wielu czynników, a nie tylko od depopulacji komórek nowotworowych. Potwierdzenie jednakowej skuteczności napromieniania zarówno jedną frakcją, jak i dłuższymi schematami leczenia zwiększa dostępność tej metody dla chorych objętych opieką paliatywną i ułatwia jej realizację nawet w przypadku chorych o niskim stopniu sprawności. Istotne

znaczenie ma również możliwość powtórnej RT w przypadku powrotu lub nasilenia dolegliwości bólowych. U chorych objętych opieką hospicyjną nie należy rozpatrywać czy traktować RT jako postępowania drugiej linii, po niepowodzeniu leczenia farmakologicznego, ale raczej jako integralną część postępowania przeciwbólowego. Jednocześnie niezależnie od leczenia RT należy rozważyć modyfikację dotychczasowego leczenia przeciwbólowego i/lub wspomagającego.

Skuteczne leczenie bólu towarzyszącego przerzutom do kości wymaga odpowiedzi na pytanie, czy ból kostny współistnieje z bólem neuropatycznym lub mięśniowo-powięziowym. Dużą skuteczność wykazują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w przypadku większego nasilenia bólu słabe lub silne opioidy w połączeniu z kortykosteroidami i/lub bifosfonianami. Współistnienie bólu neuropatycznego wymaga dodatkowego zastosowania np. trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego (amitryptylina, imipramina) lub przeciwdrgawkowego (pregabalina, gabapentyna), a mięśniowo-powięziowego – NLPZ lub zmniejszającego napięcie mięśni szkieletowych (baklofen) [34].

Zastosowanie kilku metod pozwala na zmniejszenie dawek leków przeciwbólowych, a tym samym na zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych lub niekorzystnych interakcji. Dobra kontrola bólu wpływa korzystnie nie tylko na stopień sprawności chorych, ale również na ich stan psychiczny, zmniejsza także ryzyko powikłań unieruchomienia.

PODSUMOWANIE

Tkanka kostna należy do najczęstszych lokalizacji przerzutów odległych, a ból towarzyszący przerzutom do kości jest jednym z najczęstszych rodzajów bólu nowotworowego. Radioterapia skutecznie zmniejsza nasilenie dolegliwości u ok. 60–78% chorych niezależnie od punktu wyjścia i rozpoznania histopatologicznego nowotworu, a czas odpowiedzi sięga 3–5 miesięcy. Skuteczne leczenie bólu towarzyszącego przerzutom do kości wymaga jednoczesnego zastosowania lub modyfikacji odpowiedniego do charakteru i nasilenia dolegliwości leczenia farmakologicznego (po wcześniejszym rozpoznaniu wszystkich jego składowych, np. bólu neuropatycznego, mięśniowo-powięziowego) i wspomagającego, a niekiedy odpowiedniego zaopatrzenia ortopedycznego (np. gorsetu lub kołnierza w przypadku przerzutów do kręgosłupa). U wybranych chorych z rozsiewem choroby nowotworowej należy rozważyć postępowanie operacyjne (np. wertebroplastykę, stabilizację ortopedyczną).

PIŚMIENNICTWO

- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1-18.
- Sze W.M., Shelley M.D., Held I. i wsp. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy – a systemic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003; 15: 345-352.
- Wu J.S.Y., Wong R., Johnston M. i wsp. Metaanalysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
- Pollen J.J., Schmidt J.D. Bone pain in metastatic cancer of prostate. *Urology* 1979; 13: 129-134.
- Brescia F.J., Adler D., Gray G. i wsp. Hospitalized advanced cancer patients: a profile. *J Pain Sympt Management* 1990; 5: 221-227.
- Pawlicki M. Zasady diagnostyki i leczenia skojarzonego przerzutów nowotworowych do kości. W: *Przerzuty nowotworowe do kości – nowe kierunki leczenia*. Pawlicki M. (red.). -medica press, Bielsko-Biała 2004; 9-21.
- Crellin A.M., Marks A., Maher E.J. Why don't British radiotherapists give single fractions of radiotherapy for bone metastases? *Clin Oncol* 1989; 1: 63-66.
- Salazar O.M., Rubin P., Hendrickson F.R. Single dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors *Cancer* 1986; 58: 29-36.
- Chow E., Harris K., Fan G. i wsp. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423-1436.
- Martin L.A., Hagen N.A. Neuropathic pain in cancer patients: Mechanisms, syndromes and clinical controversies. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 99-117.
- Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 217-221.
- Maher E.J. The use of palliative radiotherapy in the management of breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 706-710.
- Tong D., Gillick L., Hendrickson F.R. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG. *Cancer* 1985; 50: 893-899.
- Blitzer P.H. Reanalysis of the RTOG study of palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-1472.
- Arcangeli G., Micheli A., Arcangeli G. i wsp. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology i radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989; 14: 95-101.
- Ben-Josef E., Shamsa F., Youssef E. i wsp. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 715-719.
- Konski A., Desilvio M., Hartsell W. i wsp. Continuing evidence for poorer treatment outcomes for single male patients: retreatment data from RTOG97-14. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 229-233.
- Roos D.E., Turner S.L., O'Brien P.C. i wsp. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005; 75: 54-63.
- Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-121.
- Price P., Hoskin P.J., Easton D. i wsp. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247-255.

21. Wu J., Wong R., Lloyd N. i wsp. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases – an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004; 4: 71.
22. Zelefsky M.J., Scher H.I., Forman J.D. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and multifractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1281-1285.
23. van der Linden Y., Steenland E., van Houwelingen i wsp. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006; 78: 245-253.
24. Nielsen O.S., Bentzen S.M., Sandberg E. i wsp. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy for bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 233-240.
25. Hartsell W.F., Scott C.B., Bruner D.W. i wsp. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 798-804.
26. Loblaw D., Wu J., Kirkbride P. i wsp. Pain are in patients with bone metastases after palliative radiotherapy – a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* 2007; 15: 451-455.
27. Zaikova O., Fossa S.D., Kongsgaard U. i wsp. Pain after palliative radiotherapy for spine metastases. *Clin Oncol* 2010; 22: 828-836.
28. Chow E., Loblaw D., Harris K. i wsp. Dexamethasone for the prophylaxis of radiation-induced pain are after palliative radiotherapy for bone metastases – a pilot study. *Support Care Cancer* 2007; 15: 643-664.
29. Kerba M., Wu J.S.Y., Duan Q. i wsp. Neuropathic pain features in patients with bone metastases referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4892-4897.
30. Morony S., Capparelli C., Sarosi I. i wsp. Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. *Cancer Res* 2001; 61: 432-436.
31. Zdzisińska B., Kandefer-Szerszeń M. Rola RANK/RANKL i OPG w szpiczaku plazmocytozym. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 471-482.
32. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
33. Hoskin P.J., Stratford M.R., Folkes L.K. i wsp. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355: 1428-1429.
34. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57-62.