

9 Zespół lizy guza: profilaktyka i leczenie

9.1 Definicja, opis problemu i epidemiologia

W związku ze złośliwą chorobą nowotworową może rzadziej samoistnie, częściej po włączeniu chemio- lub radioterapii, dochodzić do wystąpienia zespołu lizy guza. W związku z tym ilość składników komórkowych uwolnionych do krwioobiegu wskutek rozpadu guza przewyższa zdolność wydalniczą nerek. Prowadzi to do zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych. Jest to onkologiczna sytuacja nagła, która wymaga szybkiej interwencji leczniczej.

Szczególnie często obserwuje się lizę guza w przypadku dużych rozmiarów nowotworu i/lub szybkiej proliferacji komórek nowotworowych. Dobrym markerem dla oszacowania ryzyka jest osoczowa aktywność LDH. Z groźnym, ewentualnie występującym jeszcze przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego samoistnym przebiegiem choroby należy się szczególnie liczyć w przypadku niezróżnicowanych nowotworów hematologicznych (chłoniak Burkitt'a i inne agresywne chłoniaki nieziarnicze, ostre białaczki). Ale również w przypadku indolentnych białaczek oraz guzów litych, jak na przykład złośliwe nowotwory z komórek zarodkowych u mężczyzn [Baeksgaard L i Sorensen JB 2003][Pentheroudakis G i wsp. 2001] opisywano występowanie zespołu lizy guza. Ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza w przypadku różnych nowotworów zostało zebrane i przedstawione w tabeli 9.1.

Tabela. 9.1: Ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza w przypadku różnych nowotworów

Ryzyko	Nowotwór
wysokie (serie badań)	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniak Burkitta [Cohen LF 1980] [Wössmann W 2003] • chłoniak B-limfoblastyczny [Tsokos GC 1981] • T-ALL • inne ostre białaczki i agresywne chłoniaki [Hande KR 1993]
umiarkowane (wiele doniesień)	<ul style="list-style-type: none"> • CLL i inne indolentne chłoniaki [Hussain K 2003] • plazmocytoza [Fassas AB 1999] • drobnokomórkowy rak oskrzeli [Berival S 2002] • nowotwory z komórek zarodkowych [Pentheroudakis G 2001] • rak piersi [Rostom AY 2000] • neuroblastoma [Hain RD 1994], Medulloblastoma
niewielkie (pojedyncze przypadki) [Baeksgaard L 2003]	<ul style="list-style-type: none"> • choroba Hodgkina [Mahajan A 2002] • osteomieliomfibroza [Sile S 2001] • czerniak, rak z komórek Merkla, mięsak tkanek miękkich • rak jajnika, rak sromu • niedrobnokomórkowy rak oskrzeli • rak okrężnicy i odbytnicy, rak żołądka • rak wątrobowokomórkowy, hepatoblastoma

Brak dokładnych, prospektywnych danych dotyczących częstości występowania zespołu lizy guza. W retrospektywnej analizie 768 pacjentów z ostrą białaczką i NHL obserwowano w 18,9% hiperurykemię (zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi) oraz w 5% zespół lizy guza [Annemans L 2003]. Częstość występowania zespołu lizy guza w ciągu pierwszych 2 tygodni po rozpoczęciu terapii w leczeniu dziecięcej B-ALL/chłoniaka Burkitta wynosi 8,4%, a u pacjentów, u których poziom LDH jest $> 1000/\mu\text{l}$ 19,1% [Wössmann W i wsp. 2003]. W badaniu na 33 pacjentach z chłoniakiem limfoblastycznym lub niezróżnicowanym 3 pacjentów już przed włączeniem leczenia prezentowało ostrą niewydolność nerek [Tsokos GC i wsp. 1981].

Zespół lizy guza nie musi występować tylko podczas chemioterapii – ale również po napromienianiu w związku z kondycjonowaniem przed transplantacją komórek macierzystych [Linck D i wsp. 2003], podczas samej terapii steroidowej [Yang SS i wsp. 2003], podczas immunoterapii za pomocą rituksimabu i interferonu α [Honhao Y i wsp. 1999] oraz podczas leczenia talidomidem w przypadku plazmocytomy [Cany L i wsp. 2002] opisywano występowanie zespołu lizy guza.

Znaczenie w patofizjologii ma wzrost stężenia osoczowego potasu, kwasu moczowego oraz fosforanów przy jednoczesnym spadku osoczowego stężenia wapnia. Wskutek hiperurykemii oraz spadku poziomu fosforanu wapnia może dojść do ostrej niewydolności nerek [Altmann A 2001][Jeha S 2001][Jones DP i wsp. 1995][Sallan S 2001].

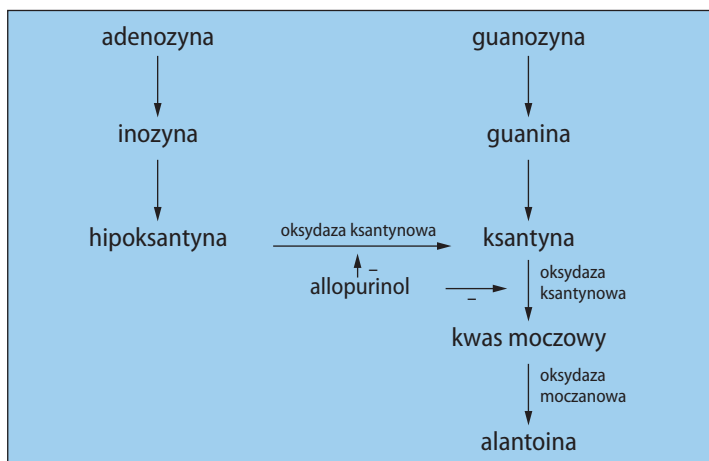
9.2 Przyczyny i patofizjologia

Poza rozmiarem guza i jego dynamiką wzrostu, którą odzwierciedla osoczowy poziom LDH, rolę odgrywają również inne predysponujące czynniki. Tak więc ryzyko zespołu lizy guza z następczą ostrą niewydolnością nerek zwiększa występujące już odwodnienie, ograniczona już wcześniej funkcja nerek oraz prowadzone dodatkowo leczenie neurotoksyczne (np.: aminoglikozydy, amfoterycyna B, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy, rentgenowskie środki kontrastowe) (zob. tabela 9.2).

Na początku zagrożenie może stanowić hiperkaliemia występująca w związku z zespołem lizy guza.

Stężenie potasu jest 40-krotnie wyższe wewnątrzkomórkowo niż pozakomórkowo. Szybkie uwolnienie dużych ilości potasu w związku z zespołem lizy guza może już w ciągu kilku godzin po rozpoczęciu leczenia prowadzić do hiperkaliemii [Flombaum CD 2000]. W przypadku poziomu potasu $> 6 \text{ mmol/l}$ należy się szczególnie obawiać zaburzeń rytmu serca aż do nagłej śmierci sercowej. Typowymi zmianami w EKG są poszerzenia zespołów QRS oraz wysokie załamki T. W diagnostyce różnicowej, w przypadku wysokiej liczby leukocytów i płytek krwi, zwłaszcza przy zespole mieloproliferacyjnym, należy myśleć o pseudohiperkaliemii. W tym przypadku wewnątrzkomórkowy potas jest uwalniany dopiero *ex vivo* po pobraniu krwi. Różnicowanie umożliwia określenie poziomu potasu w surowicy.

Uwolnienie wewnątrzkomórkowych fosforanów prowadzi do wzrostu ich poziomu w osoczu, a wskutek wytrącania się fosforanów wapnia do spadku osoczowego poziomu wapnia. Wytrącające się kryształy wapnia w kanalikach nerkowych prowadzą do ostrej nefrokalcynozy. Rozpuszczalność kamieni wapniowych jest niewielka w przypadku zasadowego pH moczu. Zmiany w gospodarce wapiowo-fosforanowej występują z reguły w ciągu 24-48 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. W przypadku samoistnego zespołu lizy guza hiperfosfatemia nie jest charakterystyczna. Postulowane jest, że nieleczony nowotwór reutilizuje wolne fosforany [Kjellstrand CM 1974].



Rycina 9.1: Metabolizm puryn

Hiperurykemia jest najistotniejszą przyczyną wystąpienia ostrej niewydolności nerek w przypadku zespołu lizy guza. Wysoki obrót komórkowy prowadzi do zwiększonej produkcji puryn, które w wątrobie poprzez hipoksantynę i ksantynę, za pomocą oksydazy ksantynowej są metabolizowane do kwasu moczowego (zob. rycina 9.1). Ludzie, podobnie jak większość naczelnych, oraz psy dalmatyńczyki – w przeciwieństwie do pozostałych ssaków – nie posiadają urykazy, dzięki której kwas moczowy może być dalej rozkładany do allantoiny, substancji o 5-10 krotnie wyższej rozpuszczalności. Zakres rozpuszczalności kwasu moczowego jest niewielki. Szczególnie w kwaśnym pH moczu dochodzi w przypadku podwyższonego poziomu kwasu moczowego do wytrącania się kryształów moczanowych w nerkach i tym samym do obrazu ostrej nefropatii moczanowej.

9.3 Diagnostyka

U wszystkich pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu lizy guza obligatoryjne jest ściśle monitorowanie parametrów lizy nowotworu w pierwszych dniach leczenia przeciwnowotworowego. Regularnie – w ciągu pierwszych dni 3 razy na dobę – należy kontrolować morfologię, parametry zastoju (poziom kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego), poziom elektrolitów (sodu, potasu, magnezu, fosforanów) oraz poziom LDH. Poza tym dużą rolę odgrywa bilans płynów oraz obserwowanie wartości pH moczu.

Tabela. 9.2: Czynniki, które zwiększają ryzyko wystąpienia zespołu lizy guza

- duża masa nowotworu
- nasilone podwyższenie aktywności LDH
- obecne odwodnienie
- obecna niewydolność nerek
- leki nefrotoksyczne
- kwaśniejszy, skoncentrowany mocz

W przypadku ograniczonej funkcji nerek należy przeprowadzić badanie ultrasonograficzne dróg odprowadzania moczu w celu wykluczenia jej pozanerkowej przyczyny, np. wskutek manifestacji nowotworu w obrębie miednicy. W przypadku przyczyny przednerkowej należy przeprowadzić badanie stężenia sodu w moczu pacjenta. Dla przednerkowej niewydolności nerek charakterystyczne są silnie obniżone wartości (< 20 mmol/l). Dla ostrej nefropatii moczanowej typowy jest podwyższony stosunek kwasu moczowego (w mg/dl) do kreatyniny (w mg/dl), wyższy od 1, w moczu oddanym przez pacjenta. W przypadku innych form ostrej niewydolności nerek stosunek ten z reguły wynosi pomiędzy 0,6 a 0,75 [Kelton J i wsp. 1978].

9.4 Profilaktyka

Celem starań opieki nad pacjentami wysokiego ryzyka wystąpienia zespołu lizy guza jest zmniejszenie śmiertelności wskutek konsekwentnej profilaktyki. Trzema ugruntowanymi filarami w prewencji zespołu lizy guza oraz nefropatii moczanowej są: obniżenie poziomu kwasu moczowego, nawodnienie oraz alkalizacja moczu (zob. tabela 9.3).

Działania profilaktyczne należy wdrożyć najlepiej już na 12-24 godzin przed rozpoczęciem terapii przeciwnowotworowej. Odwodnienie należy koniecznie wyrównać przed rozpoczęciem leczenia. Należy zapewnić produkcję moczu w ilości 3-4 litrów/24 godziny. Jeśli nie można tego osiągnąć za pomocą samego nawodnienia, to wskazane jest zastosowanie forsowanej diurezy za pomocą diuretyków. Może to się okazać szczególnie konieczne u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością nerek. W przypadku niewydolności nerek lub serca u pacjenta należy zwrócić szczególną uwagę na bilans płynów oraz unikanie przewodnienia. Szczególnie dla tych pacjentów wysokiego ryzyka odkrycie rekombinowanej oksydazy moczanowej – rasburykazy (zob. poniżej) stanowi znaczący postęp.

Alkalizacja moczu jest wskazana ze względu na nefropatię moczanową, jednakże upośledza ona gospodarkę wapniowo-fosforanową, ponieważ alkaliczne środowisko sprzyja wytrącaniu się fosforanów wapnia. Dlatego alkalizacji moczu należy dokonywać tylko w celu normalizacji osoczowego poziomu kwasu moczowego oraz przy braku istotnej hiperfosfatemii i hipokalcemii [Ten Harkel ADJ i wsp. 1998]. W przypadku jednoczesnej hiperurykემii i hiperfosfatemii stosowanie rasburykazy, dzięki której osiąga się szybki spadek poziomu kwasu moczowego i można zrezygnować z alkalizacji moczu, stanowi sensowną alternatywę.

Należy unikać dodatkowych czynników uszkadzających nerki. W przypadku leków nefrotoksycznych, takich jak aminoglikozydy, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub amofoterycyny B należy stosować alternatywne leczenie.

Należy zminimalizować egzogenną podaż wapnia i fosforu. Należy zwracać szczególną uwagę w tym przypadku na dodatki do wlewów oraz żywienie pozajelitowe. Do hiperkaliemii mogą się również przyczyniać diuretyki oszczędzające potas, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora AT-1. Środki farmakologiczne lub inne czynniki, które doprowadzają do wzrostu stężenia kwasu moczowego w moczu, są przeciwwskazane. Diuretyki tiazydowe nie są zalecane w przypadku hiperurykემii.

W poprzednich latach stworzenie rekombinowanego enzymu oksydazy moczanowej – rasburykazy (Fasturtec) istotnie poszerzyło repertuar terapeutyczny [Navolanic PM i wsp. 2003][Yim BT i wsp. 2003]. W retrospektywnej francuskiej analizie już w przypadku stosowania nierekombinowanej próbnej substancji urykozymu u 410 pacjentów pediatrycznych z chłoniakiem Burkitta i innymi B-NHL wykazano bardzo niewielki odsetek powikłań metabolicznych. Tylko 1,7% pacjentów wysokiego ryzyka wymagało dializ, w porównaniu do odsetka dializowanych wy-

Tabela. 9.3: Działania stosowane w profilaktyce zespołu lizy guza

Nawodnienie i forsowana diureza	<ul style="list-style-type: none"> • 3 l/m² powierzchni ciała; 0,9% roztwór NaCl i 5% roztwór glukozy na zmianę, rozpoczynając 12-24 godzin przed chemioterapią • bilans płynów • Jeśli wskutek samego nawadniania nie zostanie osiągnięty odpływ moczu > 3 l/24 godziny: dodatkowo furosemid, 20-40 mg dożylnie; Uwaga: Nie w przypadku odwodnienia!
Spadek poziomu kwasu moczowego	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol, 150 mg/m² powierzchni ciała doustnie co 12 godzin, rozpoczynając >12-24 godzin przed chemioterapią (redukcja dawki w przypadku ograniczonej funkcji nerek: do 50% przy GFR 10-50 ml/min i do 10-25% przy GFR <10 ml/min lub zamiana na rasburykazę) • Uwaga: dawka 6-merkaptopuriny i azatiopryny w przypadku jednoczesnego podawania allopurinolu musi zostać zmniejszona do jednej trzeciej/jednej czwartej! • U pacjentów z wysokim ryzykiem (zob. Tabela 9.1) i umiarkowanym ryzykiem oraz już obecnymi wysokimi wyjściowymi wartościami kwasu moczowego (>8 mg/dl): rasburykaza (Fasturtec), (0,1)-0,2 mg/kg masy ciała/dobę w 50 ml 0,9% roztworu NaCl przez 30 min, u dorosłych ewentualnie stała dawka (3-) 7,5 mg.

szącego 16% dla angielskiego kolektywu pacjentów z podobną diagnozą i leczeniem lecz bez zastosowania oksydazy moczanowej [Patte C i wsp. 2002]. W randomizowanym badaniu, które porównywało profilaktyczne podawanie allopurinolu z rasburykazą u 52 pacjentów pediatrycznych z ostrą białaczką oraz agresywnymi chłoniakami, rasburykaza wykazywała znacznie efektywniejszy spadek osocznego poziomu kwasu moczowego (86% redukcja 4 godziny po pierwszej dawce w porównaniu do 12% podczas stosowania allopurinolu). U żadnego z pacjentów leczonych rasburykazą – w przeciwieństwie do pacjentów leczonych allopurinolem – nie wystąpiła ostra niewydolność nerek [Goldman SC i wsp. 2001]. Randomizowane badania dotyczące profilaktyki zespołu lizy guza są obecnie prowadzone w USA i Niemczech. Przypuszczalnie wykażą one wskazania do profilaktycznego stosowania rasburykazy u pacjentów wysokiego ryzyka.

9.5 Leczenie

Decydująca rola w leczeniu zespołu lizy guza należy do profilaktyki oraz ścisłego monitorowania. Poza tym w przypadku chorób z wysokim ryzykiem wystąpienia zespołu lizy guza włącza się wcześniej tak zwane „leczenie wczesnej fazy”, w przypadku którego można zrezygnować z początkowych wysokich dawek cytostatyków. Jeśli mimo to dochodzi do manifestacji zespołu lizy guza, to należy odstawić chemioterapię – jeśli jest to klinicznie możliwe. W zależności od rodzaju zaburzeń metabolicznych wymagane jest stosowanie określonych działań.

9.5.1 Hiperkaliemia

Hiperkaliemia jest stanem nagłym, wymagającym natychmiastowego leczenia. W przypadku poziomu potasu > 6,5 mmol/l lub wystąpienia zmian z EKG konieczne jest zapewnienie intensywnej opieki oraz stałe monitorowanie. W celu obniżenia poziom potasu wykorzystuje się następujące działania:

- ▶ podawanie wymienników jonowych, które w jelitach wymieniają potas na sód, względnie wapń (np.: Resonium A, 3-4 razy dziennie 15 g doustnie)

- ▶ podawanie glukozy i insuliny w celu zwiększania przepływu potasu do komórek (np. 300 ml glukozy 20% + 16 IE zwykłej insuliny dożylnie); czas działania: 4-6 godzin
- ▶ podawanie 50-100 ml wodorowęglanu sodu (NaHCO_3) dożylnie w celu wspomagania przepływu potasu do komórek; czas działania: około jednej godziny
- ▶ ewentualnie podawanie 10 ml glukonianu wapnia 10% dożylnie w celu wspomagania napływu potasu do komórek podczas ciągłego monitorowania w przypadku ciężkich zmian w EKG; szybki początek działania, krótki czas działania około 30 min.
- ▶ diuretyki pętlowe w celu zwiększenia nerkowego wydalania potasu
- ▶ wczesne rozważenie hemodializy!

9.5.2 Hiperfosfatemia i hipokalcemia

Wzrostowi poziomu fosforu można przeciwdziałać za pomocą doustnych substancji wiążących fosfor. Stosuje się na przykład algedrat 600 mg (antyfosforan), 3 razy dziennie 1-5 tabletek powlekanych, do posiłku. Leczenie hiperfosfatemii prowadzi z reguły do automatycznej korekty osoczowego poziomu wapnia. Nie jest zwykle wymagana substytucja wapnia, ponieważ w przypadku istniejącej hiperfosfatemii wzrasta niebezpieczeństwo precypitacji fosforanów wapnia wskutek takiego postępowania. W przypadku ciężkich zmian w gospodarce wapniowo-fosforanowej oraz ograniczonej funkcji nerek należy wcześniej rozważyć możliwość hemodializy.

9.5.3 Hiperurykemia (zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi) oraz ostra nefropatia moczanowa – rasburykaza

W leczeniu ostrej nefropatii moczanowej, manifestującej się pomimo profilaktyki, enzym oksydazy moczanowej - rasburykaza (Fasturtec) uzyskał decydującą rolę. Już od roku 1975 dostępny był we Francji nierekombinowany preparat urykozymu. W Niemczech nie został on dopuszczony do obrotu, jego stosowanie wiązało się z nieznacznym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych, wynoszącym około 5% [Pui CH 2001], a wysoka cena nie prowadziła do szerokiego rozpowszechnienia. W lutym 2001 Fasturtec został w Niemczech dopuszczony do stosowania w profilaktyce i leczeniu ostrej nefropatii moczanowej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz wysokim ryzykiem zespołu lizy guza. Profil bezpieczeństwa i skuteczności jest znakomity:

- ▶ Częstość występowania reakcji alergicznych wyniosła w ogólnej analizie 347 pacjentów około 0,5% [Navolanic PM i wsp. 2003].
- ▶ Odsetek skuteczności dla redukcji poziomu kwasu moczowego według doświadczeń programu Compassionate-use [Bosly A i wsp. 2003][Pui CH 2001], randomizowanego badania pediatrycznego [Goldman SC i wsp. 2001] oraz pierwszego badania klinicznego przeprowadzonego wśród dorosłych pacjentów z NHL [Coiffier B i wsp. 2003] wynosi 100%.
- ▶ Obniżenie poziomu kwasu moczowego dokonuje się szybko. Z reguły poziom kwasu moczowego osiąga granice normy już w 4 godziny po pierwszej dawce [Coiffier B i wsp. 2003] [Yim BT i wsp. 2003].

Przeciwwskazanie do stosowania rasburykazy stanowi niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, ponieważ nadtlenek wodoru powstający jako produkt uboczny podczas rozkładu kwasu moczowego może wywoływać hemolizę.

Nie określono czasu trwania terapii rasburykaza. Opierając się na danych z pierwszych, poważnie pediatrycznych badań, producent zaleca stosowanie 0,2 mg/kg masy ciała/dobę dożylnie przez 5-7 dni. Nowsze dane wskazują, że prawdopodobnie również krótsza terapia [Coiffier B

i wsp. 2003] i/lub niższa dawka dobową są wystarczające dla dorosłych [Hummel M i wsp. 2003]. W przypadku ścisłego monitorowania poziomu kwasu moczowego okazuje się właściwe indywidualne ustalanie czasu trwania leczenia. Ma to istotne znaczenie ze względu na wysoki koszt leczenia rasburykazy u dorosłych. Koszty 7-dniowego leczenia dawką 0,2 mg/kg masy ciała wynoszą dla pacjenta o masie ciała 70 kg około 5500 euro. W analizie farmakoekonomicznej wykazano, że stosowanie rasburykazy w leczeniu manifestującego się zespołu lizy guza, dzięki oszczędności zasobów medycznych u dzieci zmniejsza koszty, natomiast u dorosłych jest wysoce kosztowne. W profilaktyce natomiast stosowanie leku u dzieci ze względu na niewielką dawkę oraz wysoką liczbę uzyskanych lat życia jest bardziej efektywne kosztowo (425-3054 euro/uzyskany rok życia) niż u dorosłych (32.126-41.383 euro/uzyskany rok życia)[Annemans L i wsp. 2003].

Podczas określania poziomu kwasu moczowego po podaniu rasburykazy należy zwracać uwagę na to, że w temperaturze pokojowej również *in vitro* dokonuje się dalszy rozkład kwasu moczowego przez rasburykazę. Pewne wyniki można uzyskać tylko przy natychmiastowym schłodzeniu próbki (wanna z lodem) i szybkim badaniu [Lim EM i wsp. 2003].

9.5.4 Ostra niewydolność nerek

Jeśli pomimo wszystkich zabiegów dochodzi do ostrej niewydolności nerek lub istniejące zaburzenia elektrolitowe są bardzo nasilone lub niemożliwe do wyrównania w szybkim czasie, to stanowi to wskazanie do leczenia nerkozastępczego. Za pomocą klasycznej hemodializy można uzyskać szybką redukcję objętości oraz korekcję poziomu elektrolitów. Często u pacjentów z lizą guza konieczne jest stosowanie dializy codziennie lub nawet co 12 godzin. Alternatywę stanowi ciągła hemofiltracja żyłno-żylna, która przez wielu autorów opisywana jest jako metoda z wyboru [Agha-Razii M i wsp. 2000].

Piśmiennictwo

- Agha-Razii M, Amyot SL, Pichette V, Cardinal], Ouimet D, Leblanc M. Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clinical Nephrol* 2000; 54: 59-63.
- Altman A. Acute Tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28: 3-8.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Berg H, Myint H, Pieters R, Uyttebroeck A. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Cancer Care* 2003; 11: 249-257.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Van Den Berg H, Myint H, Pieters R, Uyttebroeck A. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 77-83.
- Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13: 273-280.
- Baeksgaard L, Sorensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors - a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 187-192.
- Beriwal S, Singh S, Garcia-Young JA. Tumor lysis syndrome in extensive-stage small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 474-475.
- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, Van den Berg H. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer. *Cancer* 2003; 98: 1048-1054.

- Cany L, Fitoussi O, Boiron JM, Marit G. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2212.
- Cohen LF, Ballow JE, Magrath IT et al. Acute tumor lysis syndrome: A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 1980; 68: 486-491.
- Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Ferme C, Tilly H, Sonet A, Christian B, Casasnovas O, Jourdan E, Belhadj K, Herbrecht R. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAALI (Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte trial on rasburicase activity in adult lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4402-4406.
- Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, Golper TA, Munshi NC, Barlogie B, Tricot G. Tumor lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 1999; 105: 938-941.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-334.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, Tou C, Harvey E, Morris E, Cairo MS. A randomised comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97: 2998-3003.
- Hain RD, Rayner L, Weitzman S, Lorenzana A. Acute tumour lysis syndrome complicating treatment of stage IVS neuroblastoma in infants under six months old. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 136-139.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade-non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 4: 133-139.
- Honghao Y, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Am J Hematol* 1999; 62: 247-250.
- Hummel M, Buchheidt D, Reiter S, Bergmann J, Hofheinz R, Hehlmann R. Successful treatment of hyperuricemia with low doses of recombinant urate oxidase in four patients with hematologic malignancy and tumor lysis syndrome. *Leukemia* 2003; 17: 2542-2544.
- Hussain K, Mazza JJ, Clouse LH. Tumor lysis syndrome (TLS) following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL): case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2003; 72: 212-215.
- Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001; 38: 4-8.
- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 206-212.
- Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the detection of acute urate nephropathy. *Arch Intern Med* 1978; 138: 612-615.
- Kjellstrand CM, Campell DC, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974; 133: 349-359.
- Lim EM, Bennett P, Beilby J. Sampling preparation in patients receiving uric acid oxidase (rasburicase) therapy. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1417-1419.
- Linck D, Basara N, Tran V, Vucinic V, Hermann S, Hoelzer D, Fauser AA. Peracute onset of severe tumor lysis syndrome immediately after 4 Gy fractionated TBI as part of reduced intensity preparative regimen in a patient with T-ALL with high tumor burden. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 935-937.
- Mahajan A, Nirmal S, English MW, Jenney ME, Lazda. Letter to the editor: acute tumor lysis syndrome in Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 69-70.
- Navolanic PM, Pui CH, Larson RA, Bishop MR, Pearce TE, Cairo MS, Goldman SC, Jeha SC, Shanholtz CB, Leonard JP, McCubrey JA. Elitek™. Rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome, a meeting report, Dallas, Texas, January 2002. *Leukemia* 2003; 17: 499-514.
- Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, Babin-Boilletot A. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002; 13: 789-795.
- Pentheroudakis G, O'Neill VJ, Vasey P, Kaye SB. Spontaneous acute tumour lysis syndrome in patients with metastatic germ cell tumours. Report of two cases. *Support Care Cancer* 2001; 9: 554-557.
- Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: The United States experience. *Semin Hematol* 2001; 38: 13-21.

- Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 2001; 15: 1505-1509.
- Rostom AY, El-Hussainy G, Kandil A, Allam A. Tumor lysis syndrome following hemi-body irradiation for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 1349-1351.
- Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28: 9-12.
- Sile S, Wall BM. Acute renal failure secondary to spontaneous acute tumor lysis syndrome in myelofibrosis. *AmJ Kidney Dis* 2001; 38:1-4.
- Ten Harkel ADJ, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, Can der Vorst MMJ. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 27-28.
- Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* 1981; 60: 218-229.
- Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003; 82:160-165.
- Yang SS, Chau T, Dai MS, Lin SH. Steroid-induced tumor lysis syndrome in a patient with pre-leukemia. *Clin Nephrol* 2003; 59: 201-205.
- Yim BT, Sims-Mccallum P, Chong PH. Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1047-1054.

10 Hiperkalcemia, osteoliza, bisfosfoniany

10.1 Hiperkalcemia indukowana przez nowotwór

10.1.1 Definicja

Hiperkalcemia jest jednym z najczęstszych powikłań metabolicznych indukowanych przez nowotwór. Może być ona następstwem rozsianych przerzutów kostnych lub paraneoplastycznej produkcji mediatorów aktywujących metabolizm kostny.

10.1.2 Częstość występowania

Podczas gdy przed kilkoma laty u blisko jednej trzeciej wszystkich pacjentów nowotworowych występowały w przebiegu choroby epizody hiperkalcemiczne, tak w ostatnich latach częstość ich występowania istotnie spadła. Jest to spowodowane przede wszystkim konsekwentnym stosowaniem bisfosfonianów w leczeniu zmian kostnych wywoływanych przez nowotwór.

Hiperkalcemia indukowana przez nowotwór może zasadniczo występować u wszystkich pacjentów nowotworowych, jednak najczęściej jest obserwowana w przypadku raków sutka, oskrzeli oraz nerki, jak również przy szpiczaku mnogim i chłoniakach.

10.1.3 Patogeneza hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór

Mechanizmy leżące u podstaw hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór są złożone. W skutek parakrynnego lub humoralnego wydzielania czynników stymulujących osteoklasty, dochodzi do wzmożonego uwalniania wapnia z kości oraz do zmniejszonego nerkowego wydalania wapnia. Często mechanizmy te są wzmacniane poprzez dodatkowe hamowanie aktywności osteoblastów.

Kluczową rolę w patogenezie hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór wydaje się odgrywać białko podobne do parathormonu PTH-rP (parathormon related protein), które może się wiązać z receptorami dla parathormonu na osteoblastach i komórkach kanalików nerkowych. Poprzez wyrzut cytokin, jak na przykład TGF- α (transformujący czynnik wzrostu α), osteoblasty aktywowane przez PTH-rP stymulują osteoklasty, które same nie posiadają receptorów dla parathormonu, i indukują tym samym resorpcję kości i mobilizację wapnia. Poprzez wiązanie się PTH-rP z receptorami dla parathormonu na komórkach kanalików nerkowych dochodzi do wzrostu kanalikowej resorpcji zwrotnej wapnia oraz do wzmożonego wydzielania fosforanów.

Tabela. 10.1: Główne objawy hiperkalcemii

Objawy żołądkowo-jelitowe	brak apetytu, nudności, wymioty, zaparcie, bóle brzucha wskutek wrzodu trawiennego, zapalenie trzustki
Objawy nerkowe	poliuria, polidypsja, nykturia, odwodnienie
Objawy sercowe	arytmia, skrócenie okresu QT w EKG, nadwrażliwość na digoksynę
Objawy nerwowo-mięśniowe	zmęczenie, adynamia, słabość mięśni, osłabienie odruchów, splątanie, zaburzenia zachowania, depresje, zaburzenia świadomości, śpiączka

10.1.4 Objawy

Objawy hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór są zależne od poziomu wapnia w osoczu. W przypadku lekkiej hiperkalcemii, która często jest przypadkowo wykrywana podczas rutynowej kontroli laboratoryjnej, pacjenci zwykle nie mają żadnych dolegliwości. Pierwszymi klinicznymi oznakami hiperkalcemii są często: zmęczenie oraz poliuria i polidypsja, jako skutek ograniczonej nerkowej zdolności zagęszczania moczu. W przypadku braku odpowiedniej podaży płynów nasilona ich utrata może prowadzić do odwodnienia pacjenta. W przypadku dalszego wzrostu poziomu wapnia mogą występować przede wszystkim dolegliwości z zakresu przewodzenia pokarmowego, nerek, objawy neurologiczne i sercowe (zob. tabela 10.1). Ciężka hiperkalcemia może prowadzić do stanu zagrożenia życia, który należy niezwłocznie leczyć.

10.1.5 Diagnostyka

Hiperkalcemia indukowana przez nowotwór jest diagnozowana za pomocą określenia osoczonego poziomu wapnia. Istotna dla symptomatyki jest zjonizowana forma wapnia, a nie ta związana z białkami. Ponieważ jednak większa część wapnia w osoczu występuje w formie związanej z białkami, przy ocenie stopnia ciężkości hiperkalcemii należy również zwrócić uwagę na osoczywy poziom albumin. W przypadku hipoalbuminemii, która nierzadko występuje w przypadku zaawansowanej choroby nowotworowej, może być zaniżona np. ilość zjonizowanego wapnia.

Dlatego w najlepszym przypadku należy określać ilość wapnia zjonizowanego. Jeśli nie jest to możliwe, to z pomocą normogramu można określić tak zwany skorygowany poziom wapnia, który uwzględnia zawartość białek, względnie albumin.

Obliczanie poziomu osoczonego wapnia skorygowanego poziomem albumin:

- ▶ poziom wapnia osoczonego (mmol/l) – $[0,2 \times \text{poziom albumin (g/l)}] + 0,8$ lub
- ▶ poziom wapnia osoczonego (mg/dl) + $0,8 \times [4 - \text{poziom albumin (g/dl)}]$

W celu przeliczenia osoczonego poziomu wapnia skorygowanego z poziomem albumin mmol/l na mg/dl należy pomnożyć wartość w mmol/l przez 4.

10.1.6 Leczenie

Zasady leczenia hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór obejmują: hamowanie resorpcji kostnej, względnie mobilizacji wapnia, wzrost wydzielania wapnia z moczem oraz redukcję jelitowej resorpcji wapnia. W tym celu stosuje się następujące metody:

- ▶ nawodnienie
- ▶ forsowana diureza za pomocą izotonicznego roztworu soli fizjologicznej i diuretyków pętlowych
- ▶ bisfosfoniany
- ▶ kalcytonina
- ▶ kortykosteroidy
- ▶ mitramycyna i wlewy fosforanów (tylko w wyjątkowych przypadkach)

Najważniejszym działaniem jest nawodnienie odwodnionego pacjenta. Dodatkowo dzięki forsowaniu diurezy i hamowaniu kanalikowej resorpcji wywołuje się wzrost wydzielania wapnia z moczem. Farmakologiczną formę leczenia pierwszego rzutu stanowią bisfosfoniany, które szybko i efektywnie hamują mobilizację wapnia z kości. Zostaną one opisane w dalszej części. Inne leki, jak na przykład kalcytonina, ze względu na wysoką skuteczność bisfosfonianów, są rzadko stosowane.

Przedstawione krótkoterminowe działania lecznicze prowadzą z reguły do obniżenia się podwyższonego poziomu wapnia, jednakże nie wpływają one znacząco na mechanizmy leżące u jego podstaw, jak na przykład poziom PTH-rP. Z tego powodu w celu długoterminowego opanowania hiperkalcemii należy zastosować celowaną miejscową lub systemową terapię przeciwnowotworową.

Bisfosfoniany

Ze względu na lepszą skuteczność zaleca się stosowanie aminobisfosfonianów, jak np.: pamidronian, ibandronian lub zoledronian. Prowadzą one u około 70-90% pacjentów do normalizacji

Tabela. 10.2: Wytyczne dawkowania w leczeniu hiperkalcemii indukowanej nowotworem w zależności od początkowego poziomu wapnia w osoczu

Forma podawania	Dawkowanie w zależności od początkowego poziomu wapnia	
	Stężenie wapnia (mmol/l)	Dawka (mg)
Kludronian		
300 mg/dobę przez 5-7 dni lub 1500 mg jako jednorazowy wlew przez 2 godziny		
Pamidronian		
15-90 mg w 500 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworu glukozy; prędkość podawania: 15 mg/godzinę	2,6-3,0	15-30
	3,0-3,5	30-60
	3,5-4,0	60-90
	> 4,0	90
Ibandronian		
2-4 mg w 500 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworu glukozy, podawanie przez 2 godziny	2,6-3,0	2
	3,0-3,5	3
	> 3,5	4
Zoledronian		
4 mg w 100 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworu glukozy przez 15 min		

osoczowego poziomu wapnia [Gucalp R i wsp. 1992][Pecherstorfer M i wsp. 1996][Ralston SH i wsp. 1997][Major P i wsp. 2001]. Dodatkowo w porównaniu do starszych preparatów etidronianu lub kodronianu charakteryzują się one szybkim początkiem działania oraz długo utrzymującym się efektem leczenia [Gucalp R i wsp. 1992][Ralston SH i wsp. 1989].

Wiele badań wykazało istotną zależność dawki od skuteczności w przypadku stosowania aminobisfosfonianów. Z tego względu zaleca się dopasowanie dawki bisfosfonianów do stopnia ciężkości hiperkalcemii (zob. tabela 10.2).

Działanie rozpoczyna się, w zależności od zastosowanego bisfosfonianu, z opóźnieniem około 2-4 dni i w ciągu 4-7 tygodni prowadzi do normalizacji poziomu wapnia. Działanie obniżające poziom wapnia utrzymuje się przez około 2-4 tygodni i osiąga skuteczność między 80% a 100%.

Problematyczną może stać się terapia bisfosfonianami w przypadku hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór i występującego jednocześnie zaburzenia funkcji nerek. Istnieje bowiem możliwość, że podczas szybkiego wlewu bardzo dużego stężenia bisfosfonianów w krótkim okresie czasu wystąpi niebezpieczeństwo wytworzenia się kompleksów wapniowo-bisfosfonianowych. Jako precypitaty mogą one następnie doprowadzić do dalszego pogorszenia się funkcji nerek. Ogólnie jednak terapia bisfosfonianami w przypadku hiperkalcemii indukowanej przez nowotwór wywołuje długotrwałą poprawę funkcji nerek; podawana we wlewie w odpowiedniej objętości oraz przez odpowiedni okres czasu, nie doprowadza do dalszego pogorszenia funkcji nerek w przypadku ich ograniczonej funkcjonalności.

10.2 Leczenie zmian kostnych indukowanych przez nowotwór

10.2.1 Wprowadzenie

Nowotwory złośliwe poprzez miejscowy inwazyjny wzrost oraz skutek produkcji substancji oddziaływujących systemowo na resorbcję kości prowadzą do ich zniszczenia. Dochodzi przy tym do przesunięcia fizjologicznego stanu równowagi pomiędzy ciągłym tworzeniem i niszczeniem masy kostnej.

10.2.2 Częstość występowania zmian kostnych indukowanych przez nowotwór

Przerzuty, wyłączając wątrobę i płuca, bardzo często dotyczą układu szkieletowego. Przeważająca liczba zmian kostnych indukowanych przez nowotwór jest wywoływana przez raka sutka, prostaty, płuc i nerek lub przez szpiczaka (zob. tabela 10.3).

10.2.3 Patogeneza zmian kostnych indukowanych przez nowotwór

Z reguły powstawanie przerzutów kostnych ma swój początek w szpiku kostnym, który ze względu na bogactwo cytokin i czynników wzrostu stanowi idealny kompartment sprzyjający wzrostowi nowotworu. Tylko niewielka część przerzutów rosnących w szpiku kostnym zachowuje się neutralnie względem kości; przeważająca część współlistnieje ze zmianami w kościach.

Tabela. 10.3: Częstość występowania przerzutów szkieletowych w przypadku różnych nowotworów pierwotnych, zob. również [Nystrom JS 1977]

Nowotwór pierwotny	Częstość występowania przerzutów szkieletowych (%)
Rak piersi	50-85
Rak oskrzeli	30-50
Rak trzustki	5-10
Rak żołądka	5-10
Rak jajnika	2-6
Rak prostaty	50-75
Rak nerki	30-50
Rak okrężnicy i odbytnicy	5-10
Rak wątroby	8

Ubytki kostne powstają wtórnie na skutek produkcji osteotropowych czynników, takich jak cytokiny, czynniki wzrostu, hormony lub prostaglandyny, przez komórki nowotworu lub macierz szpikową. Tak więc komórki nowotworowe wydzielają np.: PTH-rP (Parahormon related Protein; białko podobne do parathormonu), BSP (Bone Sialoprotein; siałoproteina kostna), interleukinę 6 lub interleukinę 1, które ułatwiają przyleganie i inwazję komórek nowotworowych i tym samym sprzyjają tworzeniu się przerzutów w układzie szkieletowym. Poprzez miejscową produkcję czynników osteolitycznych, jak np.: PTH-rP lub TGF- α komórki neoplastyczne stymulują ponownie osteoklastyczną resorpcję kostną. Uwolnione przy okazji mediatory, takie jak TGF- β , mogą prowadzić do dalszej stymulacji komórek nowotworowych.

Oddziaływanie komórek nowotworowych jest ostatecznie mediowane przez osteoklasty i osteoblasty (zob. rycina 10.1). Osteoklasty odgrywają decydującą rolę przede wszystkim we wczesnej fazie przerzutów kostnych, podczas gdy w zaawansowanych przerzutach również komórki nowotworowe biorą udział w niszczeniu kości.

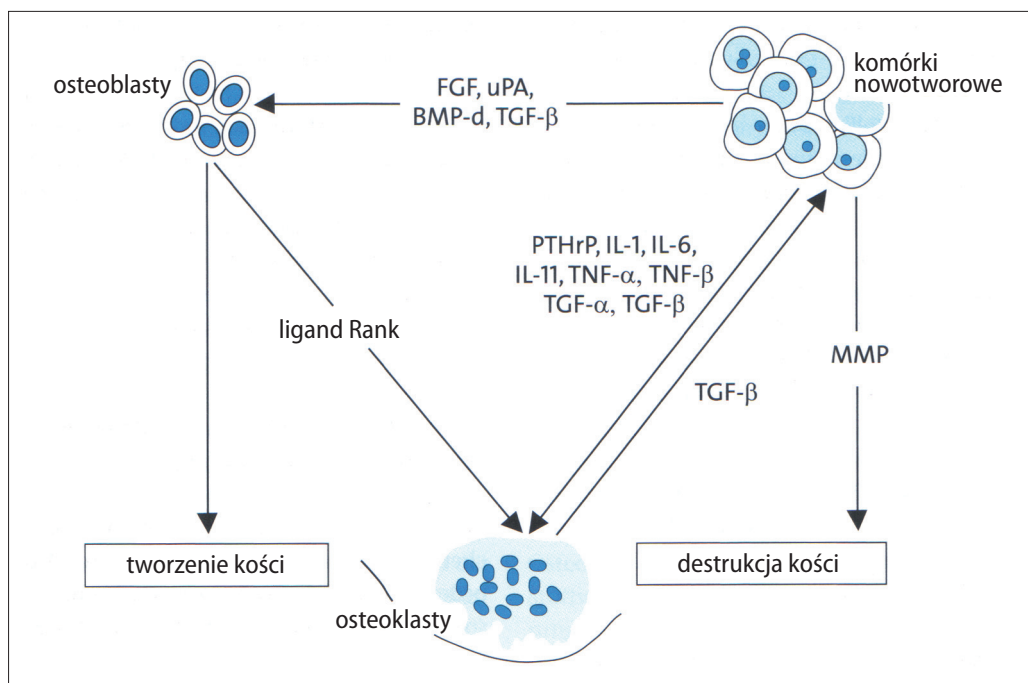
10.2.4 Formy przerzutów kostnych

W zależności od rozmiarów aktywności resorbcyjnej lub budulcowej kości powstają przerzuty osteolityczne, osteoplastyczne lub mieszane. W zależności od rodzaju nowotworu dominuje określona ich forma. Podczas gdy na przykład rak oskrzeli lub nerki wywołuje przeważnie przerzuty osteolityczne, w przypadku raka prostaty obserwuje się typowe zmiany osteoplastyczne. W przeciwieństwie do tego, rak sutka prowadzi często do przerzutów mieszanych.

10.2.5 Objawy

Bóle kostne

Przerzuty kostne pozostają często długi czas niezauważone, ponieważ z reguły pierwsze dolegliwości wywołują one wtedy, gdy kości zostają silnie przebudowane pod wpływem komórek



Rycina 10.1: Patogeneza przerzutów kostnych i osteopatii nowotworowej. Centralną pozycją osteoklastów, które za pomocą różnych mediatorów są aktywowane bezpośrednio przez komórki nowotworowe lub pośrednio poprzez osteoblasty. BMP-d Bone morphogenetic protein d, FGF czynnik wzrostu fibroblastów, IL interleukina, MMP metaloproteinazy macierzy, PTHrP białko pochodne parathormonu, Rank receptor dla aktywatora jądrowego czynnika kappa-B, TGF transformujący czynnik wzrostu, TNF czynnik martwicy guza, uPA urokinazowy aktywator plazminogenu.

nowotworowych rosnących w szpiku kostnym. Przerzuty kostne mogą przez długi okres czasu kształtować przebieg choroby oraz jakość życia pacjenta. Na pierwszy plan wysuwają się przede wszystkim bóle kostne, które występują w przebiegu choroby u około 50-90% pacjentów. Ponad połowa pacjentek w momencie stawiania diagnozy zgłasza już bóle z przerzutów kostnych.

Powikłania szkieletowe

Manifestacja nowotworu w układzie szkieletowym może być dodatkowo odpowiedzialna za powstawanie patologicznych złamań, zespołu kompresji rdzeniowej lub epizodów hiperkalcemicznych i wymagać interwencji chirurgicznych, radiologicznych lub farmakologicznych. Jeśli szpik kostny tworzący krew jest silnie nacieczony, może dodatkowo powstać niewydolność hematopoetyczna.

10.2.6 Diagnostyka

Badanie fizykalne

Kości zajęte przez przerzuty są często bolesne podczas palpacji. Badanie fizykalne, a przede wszystkim opukiwanie całego szkieletu, może dostarczyć ważnych informacji, które następnie należy wyjaśnić za pomocą diagnostyki obrazowej.

Badania obrazowe

Najważniejszymi metodami badania dla wyjaśnienia dolegliwości kostnych są: scyntygrafia całego szkieletu, badanie rentgenowskie, tomografia komputerowa oraz tomografia rezonansu magnetycznego (MRI). Scyntygrafia całego szkieletu stosowana jest przede wszystkim jako metoda poszukiwawcza, w celu odnalezienia miejsc, gdzie rozpoczynają się zmiany kostne. Dla dalszego wyjaśnienia konieczne jest jednak z reguły wykonanie badania rentgenowskiego lub MRI zajętego regionu. Pozwalają one wyjaśnić, czy na obszarach podejrzanych w scyntygrafii chodzi o przerzuty kostne czy o inne zmiany. Poza tym badania te dostarczają informacji, jak bardzo upośledzona jest stabilność zajętych kości i czy grozi to powikłaniami.

Badania laboratoryjne

Poprzez oznaczenia parametrów gospodarki kostnej, jak np. tak zwanego crosslinks, testu z krwi i moczu, można odnaleźć bezpośrednie informacje odnośnie istnienia przerzutów kostnych. Parametry te są względnie niespecyficzne, dlatego też obecnie nie można na ich podstawie wyciągnąć żadnych natychmiastowych wniosków terapeutycznych. Z tego względu badania parametrów gospodarki kostnej nie są wykonywane rutynowo.

Wykazanie komórek nowotworowych w szpiku kostnym

Stwierdzenie pojedynczych komórek nowotworowych w szpiku kostnym, które często obserwuje się w przypadku nieprzerzutującego raka sutka, nie porównuje się do przerzutów kostnych, a oznacza to niestety wysokie ryzyko późniejszego rozwoju przerzutów kostnych.

10.2.7 Leczenie

Strategie terapeutyczne

Leczenie systemowe. Głównym celem leczenia kostnych manifestacji nowotworu jest przerwanie patologicznego *circulus vitiosus*. Dlatego też redukcja masy guza wskutek systemowego hormonalnego lub cytostatycznego leczenia stanowi zasadniczą część koncepcji terapeutycznej. Ponadto decydujące znaczenie ma bezpośrednie hamowanie resorpcji kostnej wywoływanej przez osteoklasty. Długoterminowa terapia bisfosfonianami jest kolejnym filarem strategii leczniczej.

Miejscowe działania lecznicze. Miejscowe radioterapeutyczne lub chirurgiczne działania lecznicze można zastosować w następujących sytuacjach:

- ▶ klinicznie lub w badaniach obrazowych wysunięte podejrzenie istnienia niestabilności kostnej
- ▶ patologiczne złamania
- ▶ zespół kompresji rdzeniowej
- ▶ zespół bólowy nie do opanowania farmakologicznie
- ▶ czasami również w przypadku izolowanych przerzutów kostnych uzupełniająco do systemowych działań terapeutycznych

Bisfosfoniany

Farmakologia. Bisfosfoniany są analogami nieorganicznych pirofosforanów. Wykazują one wysokie powinowactwo do substancji mineralnych kości i mogą skutecznie hamować antyresorpcyjną aktywność osteoklastów. Wysoka zdolność wiązania do tkanki kostnej wynika przede wszystkim ze zdolności do tworzenia związków z 2-wartościowymi kationami, jak Ca^{2+} .

Podstawową jednostkę bisfosfonianów stanowią dwie grupy fosforanowe, które są związane z centralnym atomem węgla poprzez wiązanie fosfoeterowe (struktura P-C-P). Połączenie to czyni

bisfosfoniany znacznie stabilniejszymi na hydrolizę lub rozkład enzymatyczny w porównaniu do pirofosforanów, które podlegają szybkiemu rozkładowi w organizmie.

Bisfosfoniany różnią się między sobą dwoma łańcuchami bocznymi. Łańcuch boczny R1, który u wielu powszechnie znanych bisfosfonianów składa się z grupy hydroksylowej, określa powinowactwo do fosforanów wapnia w postaci trwałej na powierzchni kości. W przeciwieństwie do niego łańcuch boczny R2 decyduje o aktywności antyresorpcyjnej. Poprzez wbudowanie pierwszej grupy aminowej naprzeciwko grupy alkilowej można istotnie zwiększyć aktywność antyresorpcyjną. Obecnie najbardziej skuteczne związki wykazują heterocykliczne łańcuchy boczne.

Mechanizm działania. Bisfosfoniany hamują przede wszystkim aktywność resorpcyjną osteoklastów. Poprzez upośledzenie dojrzewania i różnicowania, jak również poprzez indukcję apoptozy, prowadzą do zmniejszenia liczby osteoklastów. Dodatkowo bisfosfoniany upośledzają chemotaksję, przyleganie i aktywność osteoklastów. Działanie to ostatecznie doprowadza do dodatniego bilansu wapnia oraz zwiększenia gęstości mineralnej kości.

Bisfosfoniany preferencyjnie wiążą się z miejscami zwiększonej przebudowy kostnej, szczególnie w obszarze lakun resorpcyjnych pomiędzy osteoklastami a zniszczoną powierzchnią kości. Ta preferencyjność jest podstawą bezpośredniego hamowania osteoklastów. Po wnikięciu bisfosfonianów do komórki dochodzi w osteoklastach do zaburzenia komórkowej przemiany materii, która ujawnia się poprzez upośledzenie funkcji komórki, szczególnie tworzenia funkcjonalnego cytoszkieletu oraz ważnego dla resorpcji kości rąbka szczoteczkowego, co ostatecznie prowadzi do apoptozy.

Mechanizmy cząsteczkowe leżące u podstaw działania są coraz lepiej poznawane. Istnieją znaczne różnice pomiędzy różnymi bisfosfonianami. Względnie proste związki, jak kłodronian czy etidronian, które wykazują silne podobieństwo strukturalne do nieorganicznych pirofosforanów, mogą być metabolizowane do ulegających hydrolizie analogów ATP. Wewnątrzkomórkowa kumulacja tych analogów ATP prowadzi do zahamowania podstawowych procesów metabolicznych i ostatecznie do apoptozy.

W przeciwieństwie do tego, aminobisfosfoniany nie są metabolizowane wewnątrzkomórkowo. Oddziałują one w dużym stopniu poprzez hamowanie szlaku metabolicznego mewalonianu, co pociąga za sobą zaburzenie potranslacyjnej modyfikacji różnych białek. Poprzez zahamowanie metabolizmu mewalonianu zostaje zaburzona przede wszystkim prenylacja białek wiążących GTP, które przypuszczalnie są odpowiedzialne za jego właściwe zakotwiczenie po wewnętrznej stronie błony komórkowej. Ograniczenie funkcjonalności tej ważnej proteiny sygnałowej wywołuje utratę funkcji osteoklastów i ostatecznie indukuje apoptozę.

Wewnątrzkomórkowe efekty działania bisfosfonianów okazują się nie być specyficzne dla osteoklastów, lecz są teoretycznie również możliwe do uzyskania w innych komórkach. Fizjologiczne, wysoce selektywne działania na osteoklasty są wywołane przede wszystkim bardzo wysokim stężeniem miejscowym, długim okresem półtrwania, jak również względnie wysoką pojemnością endocytarną osteoklastów.

Podawanie: Bisfosfoniany mogą być podawane doustnie lub pozajelitowo. Jednakże biodostępność po podaniu doustnym jest względnie niska. Resorbowanych jest tylko około 1-5% podanej dawki bisfosfonianów. Pomimo tego, również za pomocą tej porównywalnie niewielkiej ilości, można osiągnąć zadowalające wyniki leczenia. Dla szybkiego początku działania preferowane jest jednak podanie parenteralne.

Ponieważ bisfosfoniany mogą tworzyć kompleksy z dwuwartościowymi kationami, resorpcja jest dodatkowo ograniczana przez jednoczesne przyjmowanie pokarmu lub napojów zawierających wapń (np. mleko). Z tego powodu bisfosfoniany powinny być przyjmowane zawsze godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Metabolizm bisfosfonianów w organizmie jest bardzo ograniczony. Bisfosfoniany niezwiązane z kośćmi zostają w niezmienionej formie wydalone przez nerki. Po podaniu parenteralnym bisfosfoniany szybko wiążą się z tkankami zawierającymi wapń. W szkielecie preferowane są miejsca o nasilonej przebudowie. Zwiększona akumulacja odbywa się przede wszystkim w strefach resorpcyjnych pod osteoklastami. Ilość bisfosfonianów zatrzymana w organizmie jest zależna od zastosowanej dawki całkowitej, a nie od szybkości podawania.

Okres półtrwania bisfosfonianów, takich jak pamidronian, we krwi wynosi około 45 minut, w kościach przypuszczalnie do 10 lat. Mimo tego bisfosfoniany w kościach szybko tracą swoją skuteczność, ponieważ w przebiegu ciągłej przebudowy powierzchni kości zostają przeniesione do ich wnętrza. Dla skuteczności działania decydujące jest jednak powierzchniowe wiązanie się z kośćmi z możliwością odłączenia się i następczego przejścia do komórek osteoklastów. Z tego powodu konieczne jest stosowanie terapii przerywanej z krótkimi okresami przerw.

Działania niepożądane: Bisfosfoniany są ogólnie bardzo dobrze tolerowane. Działania niepożądane występują względnie rzadko i są wtedy z reguły tylko nieznacznie nasilone. Uzyskuje się to przede wszystkim dzięki szybkiemu przyswajaniu przez tkankę kostną i tym samym względnie krótkiemu okresowi przebywania w krążeniu, jak również wskutek braku toksycznych metabolitów. Profil bezpieczeństwa nieznacznie różni się w przypadku podawania w formie wlewu lub tabletek.

Działania niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego: Wysuwają się one na pierwszy plan przede wszystkim podczas podawania doustnego. Mogą one ograniczyć możliwość stosowania leczenia doustnego lub uczynić je całkiem niemożliwym – jak w przypadku większości aminobisfosfonianów. Dla doustnej terapii przerzutów kostnych najbardziej nadają się kłodronian i ibandronian. W przypadku doustnego podawania kłodronianu w zależności od dawki u 2-10% pacjentów występują dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak: nudności, biegunka, dyspepsja lub bóle w nadbrzuszu. Nowsze związki, jak np. większość aminobisfosfonianów, mogą nawet prowadzić do ciężkiego wrzodziejącego zapalenia przełyku i dlatego nie nadają się do leczenia doustnego – z wyjątkiem ibandronianu.

Hipokalcemia: Ponieważ bisfosfonianom mogą tworzyć kompleksy z wapniem, możliwe jest również czasami wystąpienie przejściowej hipokalcemii, która jednak z reguły pozostaje bezobjawowa i w razie potrzeby można ją łatwo opanować poprzez podanie egzogennej wapnia. W przypadku jednoczesnej terapii aminoglikozydami może jednak wystąpić ciężka, klinicznie istotna hipokalcemia, dlatego takie połączenie leków należy stosować z największą ostrożnością.

Nefrotoksyczność: W przypadku dożylnego podawania wysokich dawek bisfosfonianów zaleca się ostrożność, ponieważ w pojedynczych przypadkach podczas szybkiego wlewu wysokich dawek, szczególnie w przypadku jednocześnie występującego odwodnienia, dochodzi do wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Przyczyną tego może być tworzenie się nierozpuszczalnych kompleksów, które są odkładane w nerkach. Nefrotoksyczność można istotnie ograniczyć, jeśli bisfosfoniany są podawane powoli i w dużej objętości płynowej. W przypadku silnych bisfosfonianów, które są stosowane w niewielkich dawkach, wystarcza niewielkie rozcieńczenie oraz znacznie skrócony okres podawania, nawet w formie bolusa.

Reakcje ostrej fazy: Po infuzji aminoisfosfonianów, takich jak pamidronian lub ibandronian, u około 10-20% pacjentów występuje przejściowy wzrost temperatury o 1-2°C, któremu towarzyszą objawy grypopodobne, takie jak ból głowy, bóle kończyn, kości lub stawów. Te reakcje ostrej fazy, które mogą współwystępować ze spadkiem liczby limfocytów we krwi obwodowej i wzrostem stężenia białka C-reaktywnego, rozpoczynają się głównie 12-24 godzin po pierwszej dawce bisfosfonianów i ustępują samoistnie w ciągu 3 dni, nawet jeśli zastosuje się leczenie. Dolegliwości te są spowodowane uwolnieniem cytokin, przede wszystkim interleukiny-6, czynnika martwicy

nowotworów α i interferonu α . W razie potrzeby można zastosować leczenie objawowe za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Bisfosfoniany w leczeniu zmian kostnych wywołanych przez nowotwór. Wpływ na bóle kostne: Na pierwszy plan dolegliwości wywołanych przerzutami kostnymi wysuwają się przede wszystkim bóle kości w zajętej okolicy. Liczne badania potwierdzają, że doustne lub dożylnie leczenie bisfosfonianami u pacjentów ze zmianami kostnymi wywołanymi przez nowotwór może prowadzić do zmniejszenia bólu. Redukcja kostnych dolegliwości bólowych może wystąpić już po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia i w przypadku kontynuacji terapii utrzymywać się przez miesiące i lata. Nie jest obecnie dostępne żadne bezpośrednie porównanie dotyczące potencjału analgetycznego poszczególnych bisfosfonianów. Istnieje jednak zależność skuteczności od zastosowanej dawki dla określonych bisfosfonianów. Wysokość wymaganej dawki bisfosfonianów okazuje się być zależna od rozmiaru choroby w układzie szkieletowym oraz aktywności proliferacyjnej nowotworu. Działanie przeciwbólowe bisfosfonianów jest zależne od formy podawania. W przypadku leczenia dożylnego dochodzi do porównywalnie szybszego początku działania i wyższej efektywności. Z tego powodu, mając na uwadze kontrolę dolegliwości bólowych u pacjentów objawowych, preferuje się podawanie dożylnie zamiast doustnego.

Wpływ na zmiany kostne wywołane przez nowotwór: U pacjentów ze zmianami kostnymi wywołanymi przez nowotwór zastosowanie leczenia bisfosfonianami jest definiowane obniżeniem się częstości występowania tzw. zdarzeń kostnych. Zalicza się do nich: złamania patologiczne, zespoły uciskowe, epizody hiperkalcemiczne oraz konieczność przeprowadzenia miejscowych radioterapeutycznych lub chirurgicznych zabiegów leczniczych. Korzyści ze stosowania bisfosfonianów zostały potwierdzone przede wszystkim u pacjentów z rakiem sutka oraz szpiczakiem mnogim [Berenson JR i wsp. 2002][Pavlakis N i Stockler M 2002][Hillner BE i wsp. 2003]. W licznych badaniach wykazano, że bisfosfoniany działają znacząco prewencyjnie w odniesieniu do powikłań kostnych oraz spowalniają postęp choroby w układzie szkieletowym. Dzięki temu udaje się istotnie poprawić ogólną jakość życia pacjentów przy minimalnej ilości działań niepożądanych. Z wyjątkiem pewnych podgrup, nie odzwierciedla się to jednak w całkowitej długości życia.

U pacjentek z przerzutującym rakiem sutka i zajęciem kości, dzięki terapii bisfosfonianami, można zredukować częstość występowania zdarzeń kostnych o około jedną czwartą [Hortobagyi GN i wsp. 1998][Theriault RL i wsp. 1999][Lipton A i wsp. 2000][Rosen LS i wsp. 2001][Berenson JR i wsp. 2001]. Dodatkowo istotnie wydłuża się okres wystąpienia pierwszych powikłań z zakresu układu szkieletowego. Z tego powodu wszystkie pacjentki z przerzutami kostnymi powinny otrzymywać ciągle doustne lub pulsacyjne dożylnie leczenie bisfosfonianami, tak długo jak długo stwierdza się manifestacje kostne. Profilaktyczne zastosowanie bisfosfonianów, w przypadku braku potwierdzenia przerzutów kostnych, nie wykazuje żadnych korzyści w porównaniu z leczeniem w sytuacji istnienia przerzutów i tym samym nie jest zalecane. Wartość lecznicza bisfosfonianów jako leczenia adjuwantowego nie została jak do tej pory ostatecznie wyjaśniona. Dostępne wyniki w tym zakresie są sprzeczne [Diel IJ i wsp. 1998][Powles T i wsp. 2002][Saarto T i wsp. 2001]. W dużym, randomizowanym badaniu, wskutek zastosowania adjuwantowej terapii bisfosfonianami, co najmniej w fazie leczenia, osiągnięto redukcję częstości występowania przerzutów kostnych. Efektom tym towarzyszyło wydłużenie okresu przeżycia.

Również u pacjentów ze szpiczakiem mnogim poprzez zastosowanie bisfosfonianów udaje się zapobiegać wystąpieniu zdarzeń kostnych [Berenson JR i wsp. 1996][Berenson JR i wsp. 2002]. Szczególnie częstość występowania złamań kręgow można zmniejszyć o około 40%. Podobnie jak w przypadku raka sutka, również w odniesieniu do szpiczaka mnogiego korzyści z wczesnego zastosowania bisfosfonianów w przypadku braku manifestacji kostnych nie zostały jasno potwierdzone i tym samym nie są one wskazane do stosowania poza badaniami klinicznymi.

Tabela. 10.4: Bisfosfoniany w leczeniu zmian kostnych indukowanych przez nowotwór: wskazania, preparaty i sposób podawania

Rak piersi
Wskazanie: manifestujące się przerzuty kostne
Przerywana dożylna lub ciągła doustna terapia bisfosfonianami, tak długo, jak długo stwierdza się manifestację przerzutów kostnych
Bisfosfoniany dożylnie:
<ul style="list-style-type: none"> • standard leczenia • powtórki leczenia co 3-4 tygodnie • szybsze występowanie działania • stosowane przede wszystkim przy szybkiej progresji i/lub nasilonych dolegliwościach Leki: <ul style="list-style-type: none"> • Pamidronian: 90 mg w 500 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworze glukozy przez 2 godziny • Zoledronian: 4 mg w 100 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworze glukozy przez 15 min • Ibandronian: 6 mg przez 1 godzinę
Bisfosfoniany doustnie:
<ul style="list-style-type: none"> • ewentualnie po stabilizacji, w przypadku powolnej progresji i/lub niewielkich dolegliwości • lek: klodronian (1 600 mg/dobę)
Wskazanie: przerzuty odległe, ale bez przerzutów kostnych
Stosowanie nie zostało jasno potwierdzone, nie stosowane poza badaniami klinicznymi
Wskazanie: leczenie adjuwantowe
Wyniki badań sprzeczne, brak ogólnych zaleceń z wyjątkiem badań klinicznych
Szczyzak mnogi
Wskazanie: osteoliza
Przerywana dożylna lub ciągła doustna terapia bisfosfonianami, tak długo, jak długo stwierdza się manifestację przerzutów kostnych
Bisfosfoniany dożylnie:
<ul style="list-style-type: none"> • standard leczenia • powtórki leczenia co 3-4 tygodnie • szybsze występowanie działania • stosowane przede wszystkim przy szybkiej progresji i/lub nasilonych dolegliwościach Leki: <ul style="list-style-type: none"> • Pamidronian: 90 mg w 500 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworze glukozy przez 2 godziny • Zoledronian: 4 mg w 100 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworze glukozy przez 15 min
Bisfosfoniany doustnie:
<ul style="list-style-type: none"> • Ewentualnie po stabilizacji, w przypadku powolnej progresji i/lub niewielkich dolegliwości • Lek: klodronian (1 600 mg/dobę)
Wskazanie: brak potwierdzonej osteolizy
Stosowanie nie zostało jasno potwierdzone, nie stosowane poza badaniami klinicznymi
Inne guzy lite
Wskazanie: stwierdzenie przerzutów kostnych
<ul style="list-style-type: none"> • Przerywana dożylna terapia bisfosfonianami (co 3-4 tygodnie) • Lek: Zoledronian (4 mg w 100 ml 0,9% roztworu NaCl lub 5% roztworze glukozy przez 15 min)

Podczas gdy dla raka sutka oraz szpiczaka mnogiego dostępne są rozległe dane, które dokumentują korzyść z terapii bisfosfonianami, tak dane dla innych złośliwych chorób nowotworowych są bardzo ograniczone. Wyniki dwóch randomizowanych badań dla aminobisfosfonianu -zolemdronianu potwierdzają również skuteczność terapii bisfosfonianami u pacjentów z przerzutingącym rakiem prostaty, względnie innymi guzami litymi [Saad F i wsp. 2002][Rosen LS i wsp. 2001].

Zgodnie z tym, wszyscy pacjenci ze zmianami kostnymi wywołanymi przez nowotwór powinni otrzymywać leczenie bisfosfonianami (zob. tabela 10.4). W przypadku szybkiej progresji i/lub nasilonych dolegliwości zaleca się przede wszystkim terapię dożylną, ze względu na szybki początek działania. Po ustabilizowaniu stanu, względnie w przypadku powolnej progresji i/lub niewielkich dolegliwości, można wziąć pod uwagę doustne podawanie bisfosfonianów.

Piśmiennictwo

- Berenson JR, Hillner E, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann C for the American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-3736.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma D, Heffernan M, Seaman J, Knight JD. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-493.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001; 91: 1191-1200.
- Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-363.
- Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Riechman SP, Tauer K, Neidhart J, Mallette LE, Siegel R, Van de Pol CJ. Comparative study of pamidronate and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992; 10: 134-142.
- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee C, Janjan NA, Cauley, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S. 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.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C et al., for the Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-2044.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. 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 (5): 1082-1090.
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Que-be-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 558-567.
- Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf JM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol* 1977; 4: 53-58.
- Pavlakakis N, Stockier M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; CD003474. www.cochrane.org.
- Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, Manegold C, Degardin M, Clemens MR, Thurlimann B, Tubiana-Hulin M, Steinhauer EU, van Eijkeren M, Huss HJ, Thiebaud D. Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 268-276.

- Powles T, Paterson S, Kanis JA. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-3224.
- Ralston SH, Gallacher SSSJ, Patel U, Dryburgh FJ, Fraser WD, Boyle IT. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer-associated hypercalcemia. *Lancet* 1989; 2: 1180-1182.
- Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thürlimann B, Walls J, Lichinitser MR, Rizzoll R, Hagberg H, Huss HJ, Tubiana-Hulin M, Body JJ. Dose-response study of ibandronate in treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer* 1997; 75: 295-300.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen B, Seaman JJ. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (8): 1735-1744.
- Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
- Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa II. adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 10-17.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN. Pami-dronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 846-854.