

**Piotr Plecka**

Centrum Diagnostyczno-Lecznicze we Wrocławku

## Wybrane aspekty terapii wspomagającej i diagnostyki w trakcie hormonoterapii fulwestrantem rozsialego raka piersi

Some aspects of supportive care and diagnosis in the course of fulvestrant hormone therapy of disseminated breast cancer

### Adres do korespondencji:

Lek. Piotr Plecka  
Centrum Diagnostyczno-Lecznicze  
ul. Królewiecka 2A, Wrocławek  
Tel.: +48 (54) 230 13 00  
e-mail: pplecka@wp.pl

### STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Pomimo właściwego skojarzonego leczenia pierwotnego u znacznej części chorych dochodzi do rozsiewu procesu. Wówczas konieczne jest wdrożenie przeciwnowotworowego leczenia systemowego. Obecnie możliwe jest zastosowanie chemioterapii, hormonoterapii i immunoterapii.

W pracy przedstawiono opis przypadku chorej, u której doszło do rozsiewu choroby po 6 latach od leczenia pierwotnego. Pomimo braku oznaczenia receptorów estrogenowych i progesteronowych w guzie pierwotnym zdecydowano się na zastosowanie hormonoterapii drugiego i trzeciego rzutu. Leczenie to dodatkowo uzupełniono lokalną radioterapią, podawaniem bisfosfonianów doustnych i dożylnych oraz terapią strontem. Dzięki temu uzyskano 21-letni okres przeżycia całkowitego, a pacjentka obecnie leczona fulwestrantem jest w fazie remisji. Opisany przypadek wskazuje na skuteczność hormonoterapii kolejnych rzutów u chorej hormonowrażliwej bez konieczności stosowania chemioterapii.

**Słowa kluczowe:** fulvestrant, rak piersi, leczenie wspomagające

### ABSTRACT

Breast cancer is the most common women neoplasm. Despite standard primary treatment, there are quite a lot cases who progress. So appropriate anticancer systemic therapy is necessary. Nowadays there can be used chemotherapy, hormone therapy and immunotherapy.

A case report of a female patient is presented, who progressed after six years of primary treatment. In spite of missing data of the estrogen and progesterone receptors status in the primary tumor, second and third line of hormone therapy was introduced. Additionally local radiotherapy, oral and intravenous bisphosphonates, and strontium treatment were applied. 21 years of overall survival was accomplished and now during Fulvestrant treatment the patient is in remission. This case is the example of high efficacy of several lines of hormone therapy in a estrogen-sensitive patient without need for chemotherapy.

**Key words:** fulvestrant, breast cancer, supportive care

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 5: 258–262

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2014, tom 10, nr 5, 258–262  
Copyright © 2014 Via Medica  
ISSN 1734–3542  
www.opk.viamedica.pl

### Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w populacji polskiej. Rocznie

zapada na tę chorobę ponad 16 500 kobiet, natomiast śmiertelność wynosi około 5500 zgonów [1].

Standardowe leczenie polega na wykonaniu zabiegu operacyjnego, który w zależności od dodatkowych

czynników rokowniczych i predykcyjnych uzupełniany jest o chemioterapię, immunoterapię, radioterapię lub hormonoterapię.

Odkrycie na początku lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*), a potem progesteronowych (PR, *progesterone receptor*) umożliwiło bardziej racjonalne podejście do stosowanej już od ponad 100 lat hormonoterapii (w postaci obustronnej ablacji jajników) oraz dało impuls do poszukiwania nowych leków [2, 3]. Okazało się również, że obecność tych receptorów, poza właściwościami predykccyjnymi, może korelować z biologią nowotworu: proliferacją komórek nowotworowych czy stopniem zróżnicowania histologicznego, przez co u pacjentek z obecnymi receptorami czas wolny od choroby jest dłuższy.

Obecnie wskazaniem do stosowania hormonoterapii jest obecność ER i/lub PR w minimum 1% tkanki nowotworowej. Historycznie pierwszym doustnym lekiem hormonalnym był tamoksyfen [4]. Następnie wprowadzono do użycia inhibitory aromatazy, najpierw niesteroidowe (anastrozol, letrozol, worozol, fadrozol), a potem steroidowe (formestan, eksemestan).

Kolejnym krokiem było zastosowanie fulwestrantu. Poprzez selektywne łączenie z ER znajdującymi się na komórkach nowotworowych lek ten powoduje zmniejszenie ich ilości w sposób zależny od dawki [5, 6]. W przeciwieństwie do innych leków hormonalnych stosowanych w raku piersi jest czystym antagonistą tych receptorów, pozbawionym działania agonistycznego. Wykazuje skuteczne działanie w przypadku progresji po tamoksyfenie, przez co obecnie podaje się go najczęściej w drugim i kolejnych rzutach hormonoterapii, a więc znajduje zastosowanie przede wszystkim w rozsialegim raku piersi. Podobne działanie wykazuje po progresji w czasie terapii inhibitorami aromatazy, ale nie zostało to jeszcze potwierdzone w badaniach klinicznych [7, 8]. Zastosowany w drugiej linii leczenia po tamoksyfenie jest nie mniej skuteczny od inhibitorów aromatazy [9]. Ze względu na słabą wchłanianiałość po podaniu doustnym jest podawany domięśniowo, a jego metabolizm odbywa się głównie przez wątrobę. Z uwagi na 40-dniowy okres półtrwania fulwestrant stosuje się co 28 dni. Preparat cechuje się dość dobrym profilem bezpieczeństwa — obserwuje się uderzenia gorąca, astenię, bóle mięśni i pleców, obrzęki obwodowe, czasami nudności i wymioty albo zaparcia.

Lek jest zarejestrowany w leczeniu hormonowrażliwego, rozsialego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których doszło do progresji po leczeniu antyestrogenowym. Fulwestrant pierwotnie podawany był w dawce 250 mg domięśniowo, a od roku 2012 zarejestrowany jest w dawce 500 mg domięśniowo po wcześniejszym podaniu dawki wysycającej [10].

## Opis przypadku

We wrześniu 1992 roku do Poradni Onkologicznej zgłosiła się 48-letnia pacjentka, która sama wyczuła guzek w piersi lewej. Zmiana pojawiła się przed 6 tygodniami i była niebolesna. Pacjentka wcześniej nie chorowała, miesiączkowała regularnie od 15. roku życia, urodziła 1 dziecko. Również w rodzinie nie stwierdzano chorób nowotworowych.

W badaniu przedmiotowym guzek był dobrze odgraniczony, ruchomy, o średnicy 3 cm, a węzły chłonne pachowe były niewyczuwalne. U chorej wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową, w której stwierdzono jedynie komórki nabłonka przewodowego bez cech atypii. Z tego powodu pod koniec września zmiana została wycięta w całości. Otrzymano wynik histopatologiczny: *Carcinoma ductale infiltrans, Bloom I*. Dodatkowo stwierdzono w utkaniu guza około 30% komponenty wewnątrzprzewodowej. Ze względu na jedynie diagnostyczny charakter tej procedury chora została skierowana na oddział chirurgii, gdzie w listopadzie wykonano kwadrantektomię z usunięciem węzłów chłonnych pachowych (w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym nie stwierdzono utkania nowotworu). W wykonanych wówczas badaniach obrazowych (RTG płuc i USG jamy brzusznej) nie znaleziono przerzutów nowotworowych. Następnie miejsce po zabiegu naświetlono promieniami Co-60 dawką 45,0 Gy. Od marca 1993 roku u chorej rozpoczęto leczenie tamoksyfenem 20 mg/dobę.

W maju 1994 roku wykonano laparotomię metodą Phannenstiela, podczas której usunięto niezmienną chorobowo macicę z przydatkami. Pacjentka zgłaszała się do rutynowej kontroli onkologicznej. Wykonywano wówczas oznaczenia markera Ca 15.3, który utrzymywał się w normie w przedziale 13,3–15,9 j./ml.

W listopadzie 1998 roku doszło do urazowego złamania kości lewego przedramienia w miejscu typowym. Pacjentka nie zgłaszała wtedy dolegliwości kostnych w innych lokalizacjach. Pierwsze wyraźne dolegliwości kostne pojawiły się w maju 1997 roku i dotyczyły lewej kończyny górnej, grzbietu i okolicy lędźwiowej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono jedynie zniekształcenie pourazowe lewego przedramienia. W wykonanej wówczas scyntygrafii kości uwidocznił się nierównomierny wychwyty znacznika w odcinku L kręgosłupa, w nasadzie dalszej lewej kości promieniowej oraz stawach barkowych i kolanowych, bez ewidentnych ognisk meta. Ze względu na niepewny charakter zmian oraz utrzymujące się dolegliwości bólowe rozpoczęto podawanie doustnego bisfosfonianu — klodronianu w dawkach typowych oraz utrzymano prowadzone cały czas (5 lat) leczenie hormonalne tym samym lekiem. Początkowo dolegliwości zmniejszyły się, ale nigdy nie ustąpiły całkowicie. Z tego powodu w listopadzie 1998 roku wyko-

nano ponownie scyntygrafię kości, w której stwierdzono (poza zmianą pourazową przedramienia) jedno ognisko patologicznego wychwytu znacznika osteotropowego w wyrostku barkowym prawej łopatki. Potwierdzono patologiczny charakter zmiany, wykonując tomografię komputerową prawej łopatki, w której wykazano obecność ubytku osteolitycznego. Z tego powodu w styczniu 1999 roku pacjentka została poddana radioterapii na prawą łopatkę w dawce 20 Gy w 5 frakcjach oraz zmieniono lek hormonalny na inhibitor aromatazy — anastrozol. Ze względu na utrzymujące się dolegliwości bólowe pacjentkę ponownie napromieniano po 2 miesiącach: na okolicę prawego barku do dawki 1600 R/p oraz kręgosłup piersiowy do dawki 2000 R/p w 5 frakcjach. Chora okresowo przyjmowała w tym czasie preparat morfiny. Po kilku tygodniach dolegliwości bólowe uległy zmniejszeniu. W kwietniu i październiku 2002 roku wykonywano kontrolne badania scyntygraficzne, których obraz był nietypowy dla meta.

Wyraźne nasilenie dolegliwości w połączeniu ze scyntygraficznym potwierdzeniem progresji zmian kostnych nastąpiło dopiero na przełomie 2007 i 2008 roku. Pacjentka została wówczas poddana terapii strontem Sr-89 w dawce 150 mBq. Po 10 miesiącach tę formę leczenia powtórzono w tej samej dawce ze względu na skuteczność pierwszorazowego leczenia. W grudniu 2008 roku zmieniono też sposób leczenia systemowego. Rozpoczęto hormonoterapię trzeciego rzutu fulwestrantem oraz terapię bisfosfonianem dożylnym — pamidronatem. W wykonywanych regularnie badaniach scyntygraficznych kości opisywano istniejące zmiany jako nietypowe dla meta albo jako brak ognisk aktywnego procesu bądź jako nierównomierny wychwyty znacznika.

Ten stan trwa do chwili obecnej. Wykonywane regularnie badania radiologiczne oraz badanie przedmiotowe nie potwierdzają obecności przerzutów w innych lokalizacjach. Rozpoczęte w 2008 roku leczenie fulwestrantem i bisfosfonianem (dożylnym lub doustnym) trwa nadal, a pojawiające się okresowo zaostrzenia dolegliwości poddają się leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Od listopada 2012 roku zwiększono dawkę fulwestrantu do 500 mg domięśniowo, chociaż ze względu na dolegliwości bólowe pośladeków okresowo chora otrzymuje lek w poprzedniej dawce.

## Dyskusja

Rozsiany rak piersi jest chorobą nieuleczalną, dlatego głównym celem leczenia jest bardziej poprawa jakości życia pacjentek niż wydłużanie czasu przeżycia czy wolnego od choroby. Ponieważ leczenie hormonalne jest najmniej obciążające dla chorych, powinno zawsze być rozważane w pierwszej kolejności w przypadku progresji lub pierwotnego rozsiewu.

Wskazaniem do zastosowania takiej terapii jest obecność receptorów steroidowych oraz długi okres od leczenia pierwotnego. W opisanym przypadku u pacjentki włączono leczenie hormonalne tamoksyfenem jako jedyną terapię systemową po zabiegu pomimo braku oznaczenia tych receptorów. Jednak w czasie jej leczenia — w 1992 roku — oznaczenie ER i PR nie było standardem postępowania. Co więcej, nawet obecnie dopuszcza się stosowanie terapii hormonalnej w razie nieoznaczonego statusu receptorowego, gdyż w takich przypadkach można uzyskać do 30% odpowiedzi na leczenie. Jedynie brak tych receptorów jest przeciwwskazaniem do zastosowania leków hormonalnych. Aktualnie można także oznaczyć procentowo stężenie receptorów steroidowych w tkance guza, co dodatkowo ułatwia podjęcie decyzji i pomaga ustalić prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Obecność czynnego procesu jedynie w kościach znacznie utrudnia pobranie materiału tkankowego w celu oznaczenia receptorów, więc zrezygnowano z tej procedury. Również drugi ze wspomnianych warunków, czyli długi okres od leczenia pierwotnego, był spełniony w tym przypadku. Do udokumentowanej progresji wyniósł on prawie 6 lat. W tym miejscu warto wspomnieć o fakcie zastosowania u opisanej chorej leczniczego usunięcia macicy z przydatkami 2 lata po leczeniu pierwotnym. Obecnie dysponujemy skutecznymi lekami z grupy agonistów hormonów uwalniających hormon luteinizujący (goserelina, leuproleina) i zalecana kiedyś ablacja chirurgiczna lub promieniami jonizującymi jest stosowana rzadko (np. przy przeciwwskazaniach do terapii farmakologicznej lub na prośbę chorej). Czas leczenia pierwszego rzutu u tej pacjentki był też jak na ówczesne czasy długi. Aktualnie w standardowym postępowaniu zaleca się stosowanie hormonoterapii pierwszego rzutu także przez 5 lat, ale w razie wysokiego ryzyka rozsiewu zaleca się przedłużanie leczenia o 2 lata, a nawet 5 lat, z możliwością zmiany terapii na inną grupę leków. Wydaje się, że powodem przedłużenia leczenia u przedstawionej chorej był fakt pojawienia się nieobecnych wcześniej dolegliwości bólowych kości w trakcie leczenia tamoksyfenem, mimo że w wykonanej w tym czasie scyntygrafii kości nie stwierdzono typowych zmian przerzutowych.

Scyntygrafia kości jest nadal podstawową metodą oceny zmian kostnych, szczególnie przydatną w ocenie całego układu kostnego. Dodatkowymi opcjami diagnostycznymi, przydatnymi jednak głównie w diagnostyce lokalnych zmian, są zdjęcia rentgenowskie, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny [11]. Przykład przedstawianej pacjentki pokazuje, że nie w każdej sytuacji można polegać na scyntygrafii kości oraz że wyszczególnione wyżej metody są komplementarne względem siebie. W pierwszej wykonanej scyntygrafii stwierdzono jedynie niespecyficzny dla przerzutów wzrost gromadzenia znacznika. Dopiero w następnym

badaniu przeprowadzonym po prawie roku pojawiło się jedno ognisko w łopacie prawej, które również nie było zbyt typowe i wymagało potwierdzenia inną metodą. Obraz tomografii komputerowej tej okolicy był jednak typowy dla przerzutów do kości. Umożliwiło to podjęcie decyzji terapeutycznej o napromienianiu tej okolicy z jednej strony, natomiast z drugiej strony spowodowało, że następne decyzje o radioterapii podejmowano bardziej na podstawie silnych dolegliwości bólowych zajętych okolic niż obrazu scyntygraficznego [12]. Celowość takiego postępowania widać w następnych latach, kiedy kontrolne scyntygrafie wykonywane do 2006 roku nie wykazywały obecności nowotworu w kościach. Podejrzana zmiana pojawiła się dopiero w maju 2007 roku. W badaniach kontrolnych wykonywanych pomiędzy 2009 a 2011 rokiem opisywano zmiany kostne jako stabilne lub podobne. Od września 2011 roku do chwili obecnej zmiany scyntygraficzne opisywane są jako niespecyficzne lub jako umiarkowane zwiększenie gromadzenia radiofarmaceutyku w różnych umiejscowieniach, niekoniecznie pokrywających się z miejscami wyjściowego zajęcia kości.

Wprowadzenie do codziennej praktyki bardziej czułego badania — pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) stanowi cenne uzupełnienie innych metod diagnostycznych, jednak stosunkowo mała dostępność do tego badania powoduje, że wykonuje się je zazwyczaj w sytuacjach wątpliwych diagnostycznie; w czasie podejmowania decyzji diagnostycznych u opisanej chorej PET była badaniem niedostępnym w Polsce (pierwszy aparat w Polsce pojawił się w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w 2003 r.).

Potwierdzenie obecności przerzutów do kości spowodowało zmianę leczenia hormonalnego i włączenie terapii wspomagającej. W tej sytuacji można było zarówno zmienić leczenie hormonalne, jak i zastosować chemioterapię. Ze względu na długi okres od leczenia pierwotnego oraz zdecydowanie zlokalizowany charakter zmian przerzutowych podjęto decyzję o zamianie tamoksyfenu na inhibitor aromatazy, napromieniano zajęte miejsca oraz rozpoczęto terapię doustnym bisfosfonianem — klodronianem. Dzięki temu uniknięto pojawienia się działań niepożądanych po chemioterapii. Zastosowany sposób postępowania był skuteczny przez 9 lat. Decyzja o podawaniu bisfosfonianu (leku hamującego czynność osteolityczną osteoklastów) w formie doustnej, a nie dożylną wynikała z mało zaawansowanych zmian kostnych, niezbyt nasilonych dolegliwości bólowych oraz wygody dla chorej [13]. Podawanie preparatu dożylnego wymaga wcześniejszego kontrolowania parametrów nerkowych i stężenia wapnia, jest czasochłonne, bolesne i może być obciążone powikłaniami. Mimo to, ze względu na nasilające się okresowo dolegliwości bólowe, chora dwukrotnie musiała otrzymać dodatkowo bisfosfonian w postaci dożylny.

Ta sytuacja trwała do początku 2008 roku, kiedy wyraźnie nasiliły się dolegliwości bólowe. Po udokumentowaniu scyntygraficznym progresji w kościach należało podjąć decyzję terapeutyczną, czyli zastanowić się nad wyborem chemioterapii czy zmianą leczenia hormonalnego. Za tą drugą opcją przemawiał zdecydowanie długi okres utrzymywania się stabilizacji. Jedyną zalecaną w tej sytuacji klinicznej hormonalną opcją terapeutyczną było wtedy rozpoczęcie leczenia fulwestrantem.

Fulwestrant, który cechuje się brakiem krzyżowej oporności zarówno z tamoksyfenem, jak i inhibitorami aromatazy, znalazł zastosowanie jako lek z wyboru po niepowodzeniu terapii tamoksyfenem i w tej sytuacji jest refundowany, gdyż jego skuteczność została udowodniona w badaniach klinicznych. Ponieważ jego skuteczność po niepowodzeniu terapii inhibitorami aromatazy nie została w pełni udowodniona w takich badaniach, nie jest jeszcze refundowany w tym wskazaniu. Dodatkową zaletą fulwestrantu jest fakt, że nie wykazuje podstawowych działań niepożądanych obu wymienionych wyżej preparatów: nie wywołuje przerostu błony śluzowej macicy i raka trzonu macicy, nie powoduje otyłości i nie zmniejsza gęstości kości, prowadzącej do osteoporozy i ryzyka złamań. Poza nielicznymi działaniami niepożądanymi, podawanie tego preparatu jest jednak bolesne (zwłaszcza przy dawce podwojonej do 500 mg). Konieczność wizyt w poradni co 4 tygodnie jest co prawda pewną uciążliwością dla chorej, daje jednak gwarancję, że lek jest na pewno podawany. Do chwili obecnej pacjentka otrzymuje nieprzerwanie fulwestrant przez 5 lat. Nie stwierdza się klinicznych, radiologicznych i scyntygraficznych cech progresji, a pacjentka, poza skargami na bolesność w miejscu podawania leku, nie zgłasza innych dolegliwości. Ze względu na dolegliwości bólowe wyłącznie kości podano jej także w 2008 roku dożylnie radioaktywny preparat strontu Sr-89 z dobrym efektem terapeutycznym, a po 9 miesiącach tę formę terapii powtórzono (ponowne nasilenie dolegliwości bólowych). Radioaktywny stront stosowany jest w leczeniu bolesnych przerzutów do kości, głównie w przypadku raka prostaty, kiedy zmiany kostne są mnogie [14]. Pierwotnym wskazaniem była obecność zmian o charakterze osteoblastycznym, jednak z czasem upowszechniło się stosowanie tego preparatu w każdym typie przerzutów.

Dodatkową zmianą farmakologiczną dokonaną w czasie progresji w 2008 roku było zastąpienie bisfosfonianu doustnego na dożylny — pamidronat. Lek ten również jest nieprzerwanie podawany od 5 lat, a chora nie zgłasza po nim większych działań niepożądanych.

Przedstawiony opis przypadku pacjentki z rozsialegim rakiem piersi wskazuje na skuteczność wieloetapowego leczenia hormonalnego w połączeniu z terapią wspomagającą. Mimo upływu lat i wprowadzania coraz nowszych preparatów cytostatycznych, immunomodulujących, hormonalnych i wspomagających u chorej osiągnięto

21-letni okres przeżycia całkowitego, stosując 3 leki hormonalne, 2 rodzaje bisfosfonianów, 2-krotnie terapię strontem i 3-krotnie miejscową radioterapię, nie podając w ogóle chemioterapii. Zadaniem stosowanego obecnie fulwestrantu jest więc przedłużenie tego okresu o następne kilka lat.

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2011.
2. Conte C.C., Nemoto T., Rosner D. i wsp. Therapeutic oophorectomy in metastatic breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 150–153.
3. Wittliff J.L. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 630–643.
4. Pritchard K.I., Meakin J.W., Boyd N.F. i wsp. A randomized trial of adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with axillary node positive breast cancer. In: Jones S.E., Salmon S.E., eds *Adjuvant therapy of cancer IV*. Grune&Stratton, New York 1984: 339–347.
5. Piccart M., Parker L.M., Prichard K.I. Oestrogen receptor downregulation: an opportunity for extending the window of endocrine therapy in advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1017–1025.
6. Jones S.E. Fulvestrant: an estrogen receptor antagonist that down regulates the estrogen receptor. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (5 Supl. 16): 14–20.
7. Ingle J.N., Suman V.J., Rowland K.M. i wsp. North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1052–1056.
8. Chia S., Gradishar L., Mauriac L. i wsp. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1664–1670.
9. Howell A., Phippen J., Elledge R.M. i wsp. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104: 236–239.
10. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L. i wsp. Final analysis of overall survival for the phase III Confirm trial: Fulvestrant 500 mg versus 250 mg. SABCS; Abstract S 1–4.
11. Theriault R.I., Hortobagyi G.N. Bone metastasis in breast cancer. *Anticancer Drugs* 1992; 3: 455–462.
12. Hoskin P.J., Price P., Easton D. i wsp. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiation Oncol.* 1992; 23: 74.
13. Lipton A., Theriault R.I., Hortobagyi G.N. i wsp. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
14. Quilty P.M., Kirk D., Bolger J.J. i wsp. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiation Oncol.* 1994; 31: 33.