

Piotr Milecki

Oddział Radioterapii Onkologicznej i Zakład Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Przerzuty do kości: możliwości radioterapii

Bone metastases: radiotherapy

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Milecki
Oddział Radioterapii Onkologicznej
i Zakład Radioterapii I,
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
Tel.: +48 (61) 885 08 78
e-mail: piotr.milecki@wco.pl

STRESZCZENIE

Przerzuty do kości są częstym następstwem rozwoju choroby nowotworowej. W stadium przerzutowym w zależności od lokalizacji i typu morfologicznego mogą wystąpić u 14–80% chorych. W badaniach autopsyjnych ten odsetek jest jeszcze wyższy i może zawierać się w przedziale 70–85%. Leczenie pacjentów z przerzutami do kości powinno obejmować postępowanie wielodyscyplinarne. Wynikiem konsultacji przeprowadzonej przez zespół specjalistów powinna być decyzja obejmująca zastosowanie w różnej kombinacji leków przeciwbólowych, radioterapii, operacji, chemioterapii, leczenia hormonalnego, bisfosfonianów. Radioterapia jest jedną z istotnych opcji leczenia, charakteryzującą się wysoką efektywnością przeciwbólową przy względnie małej uciążliwości dla pacjenta. Może być praktycznie przeprowadzona w każdym zakładzie radioterapii w przeciągu kilku godzin od chwili zgłoszenia się takiego pacjenta do ośrodka.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, radioterapia, leczenie multidyscyplinarne

ABSTRACT

Bone metastases are the consequence of cancerous disease progress frequently. In metastatic stage they can be present in 14-80% of patients depending on localisation and morphological type. In autopsy study this rate can be even higher up to 70-85%. Patients with bone metastases need a multidisciplinary approach. The consultation by a specialistic group should effect in decision to use analgesics, radiotherapy, surgery, chemotherapy, hormonotherapy and biphosphonates.

Radiotherapy is one of the main treatment options of high analgesic effectiveness and quite little burden for patient. It can be applied in every radiotherapy centre within a few hours from the admission to the centre.

Key words: bone metastases, radiotherapy, multidisciplinary approach

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 5, 264–268
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 5: 264–268

Wstęp

Przerzuty do kości są częstym następstwem rozwoju choroby nowotworowej. W stadium przerzutowym w zależności od lokalizacji i typu morfologicznego mogą wystąpić u 14–80% chorych. W badaniach autopsyjnych ten odsetek jest jeszcze wyższy i może zawierać się w przedziale od 70 do 85%. Przekładając powyższe dane na ogólną liczbę chorych z chorobą nowotworową, należy uznać, że problem przerzutów do kości dotyczy każdego roku setek tysięcy nowych chorych. Na przykład w Stanach Zjednoczonych corocznie u ponad

100 tysięcy pacjentów rozpoznaje się obecność przerzutów nowotworowych do kości. Poza liczbą nowych chorych wymagających rozpoczęcia leczenia dodatkowym wyzwaniem dla zespołów prowadzących terapię jest konieczność jej kontynuowania niejednokrotnie przez wiele lat. Natomiast samo leczenie najczęściej sprowadza się do ograniczenia rozwoju powikłań związanych z przerzutami kostnymi. Przerzuty do układu kostnego stwarzają również problem społeczno-ekonomiczny, wpływają negatywnie na stan psychiczny pacjentów i ich rodzin, a dla systemów opieki zdrowotnej stanowią znaczne obciążenie ekonomiczne.

Postępowanie multidyscyplinarne w leczeniu chorych z przerzutami do kości

Leczenie pacjentów z przerzutami do kości powinno obejmować postępowanie wielodyscyplinarne. W takim przypadku decyzję terapeutyczną powinien podejmować zespół w składzie onkologa klinicznego, onkologa radioterapeuty, chirurga (ortopeda, neurochirurga), pracownika socjalnego i psychologa. Wynikiem konsultacji powinna być wspólna decyzja o zastosowaniu w różnej kombinacji leków przeciwbólowych, radioterapii, operacji, chemioterapii, leczenia hormonalnego, bisfosfonianów. Leczenie przeciwbólne niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi jest zwykle pierwszą opcją terapeutyczną u większości pacjentów. W przypadku nasilenia dolegliwości wprowadza się silniejsze leki, których przyjmowanie niestety może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych, między innymi nudności i zaparć. Progresa choroby nowotworowej na etapie przerzutów do kości może powodować wystąpienie poważnych powikłań, takich jak bardzo silny zespół bólowy niemożliwy do opanowania przy zastosowaniu klasycznej farmakoterapii, złamań patologicznych, czy wreszcie ucisk na rdzeń kręgowy. Wszystkie te zdarzenia mają wspólny mianownik, którym jest ograniczenie mobilności chorego, co przekłada się jednoznacznie na pogorszenie jakości życia, a w konsekwencji może również dojść do skrócenia czasu przeżycia. Cechą charakterystyczną przerzutów kostnych jest brak korelacji pomiędzy intensywnością bólu a histopatologią nowotworu, czy też jego pierwotną lokalizacją. Ból kostny jako objaw przerzutu rozwija się stopniowo w ciągu tygodni lub miesięcy, stając się coraz bardziej dotkliwy, a sporadycznie może dochodzić do jego nagłego nasilenia. Jednym z kluczowych elementów diagnostyki i zarazem opieki nad chorym jest odpowiednia ocena wszystkich objawów związanych z bólem, takich jak trudności w chodzeniu, zakłócenia snu itp. Należy także szczegółowo dokonać oceny lokalizacji bólu, intensywności oraz jego charakteru. Ból może pojawić się w wielu miejscach zajętych zmianami przerzutowymi, niekiedy w różnej sekwencji czasowej i z tego powodu każde bolesne miejsce powinno być rejestrowane i opisywane oddzielnie. Ma to kluczowe znaczenie dla podjęcia decyzji o paliatywnej radioterapii.

Radioterapia w leczeniu przeciwbólowym przerzutów do kości

Leczenie przeciwbólne przerzutów do kości opierające się na zastosowaniu promieniowania jonizującego ma długą historię, która praktycznie sięga początków radioterapii onkologicznej [1]. Radioterapia z wiązek zewnętrznych wykazuje dużą efektywność przeciwbó-

lową definiowaną jako odpowiedź częściowa, którą stwierdza się u 70–80% chorych leczonych z powodu dolegliwości bólowych. Natomiast całkowitą regresję dolegliwości bólowych odnotowuje się aż u 33% leczonych pacjentów. Najbardziej wiarygodnym, a zarazem prostym sposobem oceny efektu przeciwbólowego po zastosowanej radioterapii jest wykorzystanie wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*) [2]. Jednym z istotnych parametrów napromieniania jest sposób frakcjonowania, czyli sposób podziału dawki całkowitej na poszczególne dni. W praktyce klinicznej wykorzystuje się różne schematy frakcjonowania dawki, co powoduje, że czas terapii może zawierać się w przedziale od jednego dnia do nawet kilku tygodni. W związku z tym powyższa kwestia stała się przedmiotem wielu randomizowanych badań klinicznych. Ogólny wskaźnik odpowiedzi przeciwbólowej odnotowany w tych badaniach dla różnych schematów frakcjonowania był porównywalny i wynosił około 80%. Mniejszy odsetek odpowiedzi przeciwbólowej zaobserwowano jedynie w przypadku zastosowania mniejszych dawek jednorazowych wynoszących 4 Gy. W badaniach klinicznych, w których zastosowano dawki 6 Gy oraz 4 Gy, poziom odpowiedzi przeciwbólowej wyniósł około 45% [3, 4]. Mimo że efektywność przeciwbólowa małych dawek jest mniejsza, mogą być one wykorzystywane w przypadku powtórnej radioterapii, kiedy ograniczeniem dla dalszego napromieniania jest tolerancja zdrowych tkanek. Skuteczność małych dawek prezentuje się ciekawie w odniesieniu do mechanizmów łagodzenia bólu po radioterapii. Wydaje się, że odpowiedź cytotoksyczna nie ma fundamentalnego znaczenia dla wielkości efektu przeciwbólowego napromieniania. Między innymi na podstawie oceny frakcji przeżycia komórek rakowych w hodowli komórkowej stwierdzono, że mimo iż różnią się one znacznie, to efekt przeciwbólowy jest zbliżony. Między innymi napromienianie dawką 2 Gy prowadzi do uzyskania frakcji przeżywającej (SF2, *surviving fraction at 2 Gy*) wynoszącej w niedrobnokomórkowym raku płuca 0,89, a raku piersi 0,88, mimo że wartości SF2 dla dawki 8 Gy wynoszą odpowiednio 0,17 i 0,13, to jednak w praktyce klinicznej nie stwierdza się różnicy pod względem efektywności przeciwbólowej dla tych odmiennych sposobów frakcjonowania [5, 6]. W związku z tym wydaje się, że efekt przeciwbólowy w przerzutach do kości wiąże się ze zmniejszeniem aktywności osteoklastów oraz wielu szlaków neuroprzekaznikowych na poziomie macierzy kostnej [7]. W przeprowadzonej metaanalizie wykazano, że podczas stosowania wysokich jednorazowych dawek napromieniania efekt przeciwbólowy oraz toksyczność takiego leczenia jest porównywalna z odnotowaną w przypadku zastosowania schematów napromieniania opartych na frakcjonowanym napromienianiu. Natomiast podstawowa różnica pomiędzy badanymi schematami dotyczyła konieczności powtórnego napromieniania w przypadku stosowania

wysokich dawek jednorazowych. Gdy stosowano dawkę jednorazową 8 Gy, taka konieczność dotyczyła około 25% leczonych chorych. Należy podkreślić, że powtórne leczenie jest możliwe, a co ważne jest nadal bardzo skuteczne po zastosowaniu powtórnej dawki 8 Gy. Jest ono również możliwe nawet w przypadku napromieniania uprzednią dawką 8 Gy na rdzeń kręgowy. Pojedyncza dawka 8 Gy lub frakcjonowanie do dawki całkowitej 20 Gy w 5 frakcjach są całkowicie bezpieczne podczas powtórnej radioterapii. Odpowiedź przeciwbólowa po pierwotnej radioterapii w przypadku zastosowania ponownego napromieniania jest podobna do uzyskiwanych po pierwszym kursie leczenia. W retrospektywnej analizie obejmującej 1050 pacjentów, z których 280 otrzymało jednorazowo duże dawki całkowitą odpowiedź uzyskano u 87% chorych [8]. W obrębie tej grupy niewielka liczba pacjentów otrzymała powtórna dawkę z dobrym efektem terapeutycznym wynoszącym 88% [8]. U pacjentów napromienianych powtórnie odpowiedzi częściowe odnotowano u 74% chorych z nawrotem bólu po leczeniu początkowym i u 46% chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź po leczeniu początkowym [9]. W kolejnych badaniach oceniono skuteczność zastosowania dawki 4 Gy, potwierdzając, że dzięki takiemu postępowaniu można osiągnąć odpowiedź przeciwbólową wynoszącą nawet około 80% [10]. Z tego powodu należy zawsze rozważać ponowne napromienianie u pacjentów, u których nie zaobserwowano efektu przeciwbólowego po pierwotnej dawce napromieniania, lub u tych chorych, u których wystąpił nawrót dolegliwości po uprzedniej radioterapii. Analiza ponownego leczenia napromienianiem sugeruje, że istnieje większy odsetek odpowiedzi po podaniu pojedynczej dawki 8 Gy, który może wynieść 66%, niż po leczeniu frakcjonowanym, oraz że ponowne napromienianie jest bardziej skuteczne u chorych na raka piersi niż raka prostaty [11]. Ponowne leczenie należy rozważyć po około 4–6 tygodni od pierwotnego leczenia napromienianiem.

Działania niepożądane radioterapii przerzutów do kości są minimalne i zwykle ustępują samoistnie zarówno po dawce 8 Gy, jak i po bardziej długotrwałych schematach frakcjonowania. W badaniu RTOG 97-02 odsetek raportowanego nasilenia objawów ubocznych w wielofrakcyjnym leczeniu do dawki całkowitej 30 Gy wyniósł odpowiednio 17% vs. 10%, $p = 0,002$ w porównaniu ze schematem z pojedynczą dawką 8 Gy. Jedna trzecia pacjentów doświadczyła nudności i braku łaknienia, zwłaszcza gdy napromieniano okolicę miednicy i kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym. W przypadku napromieniania pacjentów w tych lokalizacjach należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Najbardziej efektywne jest połączenie deksametazonu z antagonistą 5HT₃ (np. 8 mg deksametazonu z 2 mg granisetronu). Powyższe leczenie można zastosować doustnie na pół godziny przed radioterapią i kontynuować

przez 24–48 godzin po napromienianiu. Napromienianiu okolicy miednicy może także towarzyszyć krótkotrwała biegunka oraz ból okolicy poddanej leczeniu (u 14% pacjentów) krótko po jego zakończeniu [12].

Przerzuty do kości oraz towarzyszący im ból może występować w kilku miejscach. Radioterapia miejscowa stosowana w takim przypadku i tylko na jedno miejsce nie daje zadowalających wyników leczenia. W tym przypadku można stosować duże pola napromieniane obejmujące połowę ciała (*hemibody irradiation*). Standardowo radioterapia połowy ciała obejmuje górną połowę ciała (UHBI, *upper half-body irradiation*) lub dolną (LHBI, *lower half-body irradiation*).

Zespół ucisku rdzenia kręgowego — wybór metody leczenia

Zespół ucisku rdzenia kręgowego (MSCC, *metastatic spinal cord compression*) może być spowodowany zarówno przez ucisk masy przerzutowej guza rozrastającego się od trzonu kręgu ku tyłowi, jak i przez inwazję otworów międzykręgowych, co występuje znacznie rzadziej. Kręgosłup piersiowy jako najdłuższy odcinek jest najbardziej narażony na MSCC (60–80%), znacznie mniejsze ryzyko występuje w przypadku kręgosłupa szyjnego (< 10%) i kręgosłupa lędźwiowego (15–30%). Ryzyko występowania MSCC zależy od typu guza pierwotnego i waha się od 0,2% dla raka trzustki do 7,9% w odniesieniu do szpiczaka [13]. Najczęstsze nowotwory, w których występuje MSCC, to rak piersi, rak prostaty i rak płuc [14]. W przypadku deficytów neurologicznych, takich jak dysfunkcja ruchowa, wymagane jest pilne leczenie mające na celu uniknięcie progresji zaburzeń ruchowych, które mogą spowodować paraliż [15]. Radioterapia i operacja są najważniejszymi metodami leczenia MSCC [16]. Do leczenia operacyjnego MSCC zwykle można kwalifikować pacjentów, których stan sprawności jest dobry, a rokowanie co do czasu przeżycia jest dłuższe niż 3 miesiące. Niestety, chorzy kwalifikujący się do leczenia operacyjnego stanowią jedynie około 10% wszystkich pacjentów z MSCC. W związku z tym wyłączna radioterapia jest nadal istotną i ważną metodą leczenia MSCC. W zakresie anatomii napromieniania najważniejszym obszarem jest tylna część trzonu kręgu, skąd dochodzi zwykle do ucisku lub nacieku na rdzeń kręgowy. Kontrolę miejscową w przypadku MSCC definiuje się jako brak nawrotu objawów neurologicznych. Jednorazowa dawka frakcyjna wiąże się z większym ryzykiem nawrotu MSCC niż zastosowanie dłuższego cyklu radioterapii (18% vs. 5% po roku, $p < 0,001$) [2, 17]. Jeśli nawrót MSCC występuje po krótkim czasie od radioterapii, ponowne napromienianie kręgosłupa może być przeprowadzone bezpiecznie w dawkach 1×8 Gy, 5×3 Gy lub 5×4 Gy [17]. Wydaje się, że

długi kurs radioterapii ma większe uzasadnienie dla raka piersi i raka stercza, które charakteryzują się dobrym rokowaniem pod względem czasu przeżycia. Pacjentów z rakiem piersi i stercza ze spodziewanym krótkim czasem przeżycia można leczyć z zastosowaniem jednorazowych dawek, ponieważ krótki czas przeżycia nie pozwala na rozwinięcie się nawrotu choroby, a jednocześnie samo postępowanie jest wygodne dla pacjenta. Zapobieganie złamaniom i zapewnienie funkcji chodzenia jest ważnym aspektem w opiece paliatywnej. Pacjenci z przerzutami do kości i z dużym ryzykiem pęknięcia wymagają chirurgicznej stabilizacji za pomocą profilaktycznych osteosyntezy, takich jak gwoździe śródszpikowe, płytki i śruby, lub całkowitej wymiany stawu biodrowego. Zaletą operacji u pacjentów ze stosunkowo dobrymi wynikami jest mniejsza zachorowalność i śmiertelność [18–19]. Patologiczne złamania kości długich wymagają stabilizacji w celu przywrócenia mobilności pacjenta i zmniejszenia dolegliwości bólowych [20, 21]. Radioterapię zazwyczaj stosuje się w celu remineralizacji złamanej kości i stabilizacji osteosyntezy (np. 24 Gy/6 fr. lub 30 Gy/10 fr.) [18, 22]. Jeśli chorego nie można zakwalifikować do zabiegu operacyjnego z powodu pogarszającego się stanu zdrowia albo gdy złamanie jest zbyt skomplikowane, wówczas radioterapia paliatywna może zmniejszyć ból i umożliwić poprawę jakości życia u znacznego odsetka pacjentów (np. 1–2 × 8 Gy lub 5 × 4 Gy). Należy zauważyć, że u wielu chorych z uszkodzeniem kręgow lub ich niestabilnością czas przeżycia jest jednak krótki, co stanowi przeciwwskazanie do leczenia operacyjnego. Z tego powodu podjęcie próby określenia przewidywanego czasu przeżycia jest ważnym elementem w procesie decyzyjnym [23, 24]. Zasadniczo wybór pomiędzy samodzielną operacją, leczeniem chirurgicznym z radioterapią lub samodzielną radioterapią zależy od stanu klinicznego pacjenta, czasu, w którym rozwinęły się braki ruchowe a dostępnością doświadczonych neurochirurgów. Ból neuropatyczny ma pewne specyficzne cechy, które odróżniają go od prostych bólów kości. Jest on zazwyczaj związany z bólem promieniującym, ograniczeniem czucia, uczuciem mrowienia i parzenia. Ból ten jest często opisywany jako kłujący lub piekący i może występować epizodycznie. Jego przyczyną jest zazwyczaj kompresja korzeni nerwowych wychodzących z rdzenia kręgowego. Ból neuropatyczny był przedmiotem jednego randomizowanego badania w dziedzinie radioterapii, w którym porównano frakcjonowanie pojedynczą dawką 8 Gy i 20 Gy w 5 frakcjach. Badanie to dotyczyło 272 pacjentów, z których u 89% występowały przerzuty do kręgosłupa i u 7% przerzuty do klatki piersiowej (żeber). Oba sposoby leczenia były bardzo efektywne w łagodzeniu bólu: zmniejszenie jego natężenia odnotowano u 53–61% pacjentów, natomiast całkowitą odpowiedź uzyskano u 26% (8 Gy) i 27% (20 Gy). Średnia całkowitego czasu przeżycia w tym badaniu wynosiła 4,8 miesiąca. Średni

czas niepowodzenia po leczeniu przeciwbólowym wynosił 3,1 miesiąca. Powtórna radioterapię otrzymało 73 pacjentów z łącznej liczby 160 chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi po leczeniu. W przeciwieństwie do innych badań, w których stosowano powtórna radioterapię za pomocą pojedynczej dawki 8 Gy, stopień ponownej radioterapii wyniósł odpowiednio 29% (8 Gy) i 24% (20 Gy) dla leczenia wielofrakcyjnego. Pojedynczą dawkę 8 Gy powinno się rozważyć jako optymalną dawkę leczenia w przypadku bólu neuropatycznego wynikającego z przerzutów do kości.

Podsumowanie

Radioterapia jest jedną z istotnych opcji leczenia, którą zawsze należy rozpatrywać w interdyscyplinarnym podejściu do leczenia przerzutów kostnych w przebiegu choroby nowotworowej. Jest metodą leczenia charakteryzującą się wysoką efektywnością przeciwbólową przy względnie małej uciążliwości dla pacjenta. Może być praktycznie przeprowadzona w każdym zakładzie radioterapii w przeciągu kilku godzin od chwili zgłoszenia się takiego pacjenta do ośrodka.

Piśmiennictwo

1. Leddy E.T. The Roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and the bones of the pelvis from carcinoma of the breast. *Am. J. Roentgenol.* 1930; 24: 657–672.
2. Chow E., Wu J.S., Hoskin P., Coia L.R., Bentzen S., Blitzer P.H. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother. Oncol.* 2002; 64: 275–280.
3. 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. *Radiother. Oncol.* 1992; 23: 74–78.
4. Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L. i wsp. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 161–167.
5. Deacon J., Peckham M.J., Steel G.G. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother. Oncol.* 1984; 2: 317–323.
6. Fertl B., Malaise E.P. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1699–1707.
7. Hoskin P.J., Stratford M.R.L., Folkes L.K., Regan J., Yarnold J.R. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast Activity. *Lancet* 2000; 355: 1428–1429.
8. Mithal N., Needham P., Hoskin P. Retreatment with radiotherapy for painful bone metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 1011–1014.
9. Jeremic B., Shibamoto Y., Igrutinovic I. Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1999; 52: 123–127.
10. Jeremic B., Shibamoto Y., Igrutinovic I. Second single 4 Gy reirradiation for painful bone metastasis. *J. Pain Symptom. Manage.* 2002; 23: 26–30.
11. Van Der Linden Y.M., Lok J.J., Steenland E. i wsp. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Dutch Bone Metastases Study Group. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 528–537.

12. Chow E., Ling A., Davis L., Panzarella T., Danjoux C. Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases. *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 64–69.
13. Loblaw D.A., Laperriere N.J. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1613–1624.
14. Rades D., Stalpers L.J.A., Veninga T. i wsp. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3366–3375.
15. Poortmans P., Vulto A., Raaijmakers E. Always on a Friday? Time pattern of referral for spinal cord compression. *Acta Oncol.* 2001; 40: 88–91.
16. Patchell R., Tibbs P.A., Regine W.F. i wsp. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–648.
17. Rades D., Stalpers L.J., Veninga T. i wsp. Spinal reirradiation after shortcourse RT for metastatic spinal cord compression. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 872–875.
18. Koswig S., Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy), A prospective study. *Strahlenther. Onkol.* 1999; 175: 500–508.
19. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian N. i wsp. Long term efficacy and safety of Zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613–2621.
20. Van Der Linden Y.M., Kroon H.M., Dijkstra P.D. i wsp. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial, *Radiother. Oncol.* 2003; 69: 21–31.
21. Springfield D.S. Pathologic fractures. In: Rockwood and Greens fractures in adults. Lippincott Williams Wilkins 2001; 557–583.
22. Townsend P.W., Smalley S.R., Cozad S.C., Rosenthal H.G., Hassanein R.E. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31: 43–49.
23. Van Der Linden Y.M., Dijkstra P.D.S., Vonk E.J.A., Marijnen C.A.M., Leer J.W.H. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal Column. *Cancer* 2005; 103: 320–328.
24. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Oda H., Oshima M., Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005; 30: 2186–2191.