

Využitie biologickej liečby v prevencii bolesti a komplikácií kostných metastáz pri nádorových ochoreniach

MUDr. Kristína Križanová

Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava

Kostné metastázy sú najčastejšia príčina bolesti u onkologických pacientov, znižujú ich nezávislosť v bežnom živote. Metastázy v kostiach sú časté u chorých s progredujúcim nádorovým ochorením, v 70 – 80 % sa vyskytujú pri karcinóme prsníka a prostaty, ale aj pri iných solídnych nádoroch: v 30 – 40 % u chorých s karcinómom pľúc. Bolesť je často nepriaznivý znak vo vývoji nádorového ochorenia a vyvoláva neistotu a najmä strach z blížiaceho konca života. Tento článok sumarizuje výsledky troch ťažiskových randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií porovnávajúcich denosumab a kyselinu zoledrónovú v prevencii komplikácií kostných metastáz a bolesti.

Kľúčové slová: denosumab, kyselina zoledrónová, kostné metastázy, nádorové ochorenie, nádorová bolesť.

The use of biologic therapy in the prevention of pain and complications of osseal metastases in cancer diseases

Osseal metastases are the most often cause of pain in cancer patients, they make them aiddependent in their every day life. Osseal metastases are frequent by progression of metastatic cancer, by breast and prostate cancer patients in 70 – 80% but also in other progressive solid tumors, e.g. in lung cancer patients in 30 – 40%. Pain is the most feared sign of progressive cancer and the cause of misgiving of approaching death. This article summarises results of 3 pivotal phase III skeletal-related events prevention trials comparing denosumab and zoledronic acid including pain.

Key words: denosumab, zoledronic acid, osseal metastases, cancer, cancer pain.

Paliat. med. liec. boles., 2013; 6(2): 48–52

Úvod

Bolesť je prvý príznak hrozby kostných komplikácií pri metastatickom postihnutí skeletu. Kostné metastázy sú najčastejšia príčina bolesti u onkologických pacientov, znižujú ich nezávislosť v bežnom živote (nedostatok spánku, spomaľovanie celodenných aktivít, nutnosť požiadať o pomoc pri nakupovaní, upratovaní, varení, napokon aj pri toalete, polihovanie a depresia) (1). Bolesť bývajú vo dne aj v noci, rôznej subjektívnej charakteristiky, časom sa zhoršujú. Podieľajú sa na nich reaktívne svalové spazmy, útlak nervových štruktúr, prerastanie nádoru do okolia. Najhoršie sa zvládajú prelomové bolesti, ktoré sa objavia buď spontánne a nečakane pri dostatočnej celodennej analgézii (napríklad pri otáčaní v posteli v rámci oddychu alebo spánku) alebo ich možno predvídať pri plánovanom zaťažení postihnutého skeletu. Tieto akútne bolesti vzniknú rýchlo, sú intenzívne a väčšinou aj rýchlo odznejú. Ťažko sa manažujú, zvyčajne len krátko a rýchlo účinnými opioidmi (3, 4).

Bolesť spôsobuje najmä zvýšený tlak vnútri postihnutej kosti, aktivita zápalových mediátorov sprevádzajúcich prítomnosť nádorového ochorenia v skelete, vznik mikrofraktúr a napínanie periostu. Extraoseálne šírenie metastáz môže infiltrovať alebo komprimovať nervové štruktúry.

Kostné metastázy sú časté u chorých s progredujúcim nádorovým ochorením, najčastejšie v 70 – 80 % sa vyskytujú pri karcinóme prsníka

a prostaty, ale aj pri iných solídnych nádoroch: v 30 – 40 % u chorých s karcinómom pľúc (1).

Patologické fraktúry kosti (diafýzy humeru, femuru, telá stavcov, stavcové oblúky) sú veľmi až kruto bolestivé, vyžadujú si rýchlu operáciu so stabilizáciou kosti a ďalej zhoršujú pohyblivosť chorého. Zhoršovanie bolesti chrbta a slabosť dolných končatín je varovný signál. Paraplégia dolných končatín vyvolaná kompresiou miechy je ireverzibilná. Je príčinou úplného pripútania pacienta na posteľ a závislosti od pomoci blízkych alebo cudzích ľudí.

Liečba bolesti u pacienta s chronickou nádorovou bolesťou patrí do rúk špecialistu v paliatívnej medicíne alebo algeziológa. Bolesť je často nepriaznivý znak vo vývoji nádorového ochorenia a vyvoláva neistotu, strach a najmä strach z blížiaceho konca života.

V ostatných dvoch desaťročiach sa stali bisfosfonáty a najmä kyselina zoledrónová najefektívnejšími liekmi pri oddialení kostných komplikácií metastatického postihnutia skeletu (2). Napriek ich vynikajúcim účinkom vznikajú kostné komplikácie u polovice chorých s kostnými metastázami. Hľadali sa ďalšie potenciálne účinné lieky, ktoré sú výsledkom pokrokov vo výskume remodelácie kosti.

Špecifická bisfosfonátov je v tom, že obsahujú dve fosfonátové skupiny, ktoré sa preferenčne viažu na kalciové ióny a tým najmä na

kost', kde je v organizme najviac kalcia. Viažu sa na pyrofosfátové väzbové miesta na kostných povrchoch, hlavne na tých, ktoré podliehajú aktívnej resorpcii. Bisfosfonáty s obsahom dusíka účinkujú na kostný metabolizmus aj blokovaním enzýmu farnesyldifosfátsyntázy v dráhe HMG-CoA reductázy. Tento enzým je dôležitý pre dobrú funkciu bunkovej membrány, pretože produkty jeho činnosti sú zásadné pre naviazanie niektorých malých molekúl na bunkovú membránu (prenylácia) a pre správne putovanie proteínov v rámci bunky. Inhibícia prenylácie vedie k poruche osteoklastogenézy, k apoptóze osteoklastov a k poruche dynamiky cytoskeletu.

Bisfosfonáty menia rovnováhu medzi odbúraním a tvorbou kosti. Dynamika kosti si vyžaduje rovnováhu medzi oboma procesmi: remodelovanie kosti je proces, ktorý prebieha kontinuálne, osteoklasty odbúravajú kosť a osteoblasty ju novo vytvárajú, úloha osteocytov je regulačná. Pri postihnutí kostí nádorovým ochorením je inhibícia resorpcie kosti a osteoklastogenézy vhodná popri iných liečebných postupoch zameraných na zníženie aktivity nádorového ochorenia.

Tento článok sumarizuje výsledky troch ťažiskových randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií porovnávajúcich denosumab a kyselinu zoledrónovú v prevencii komplikácií kostných metastáz a bolesti (7, 8, 9).

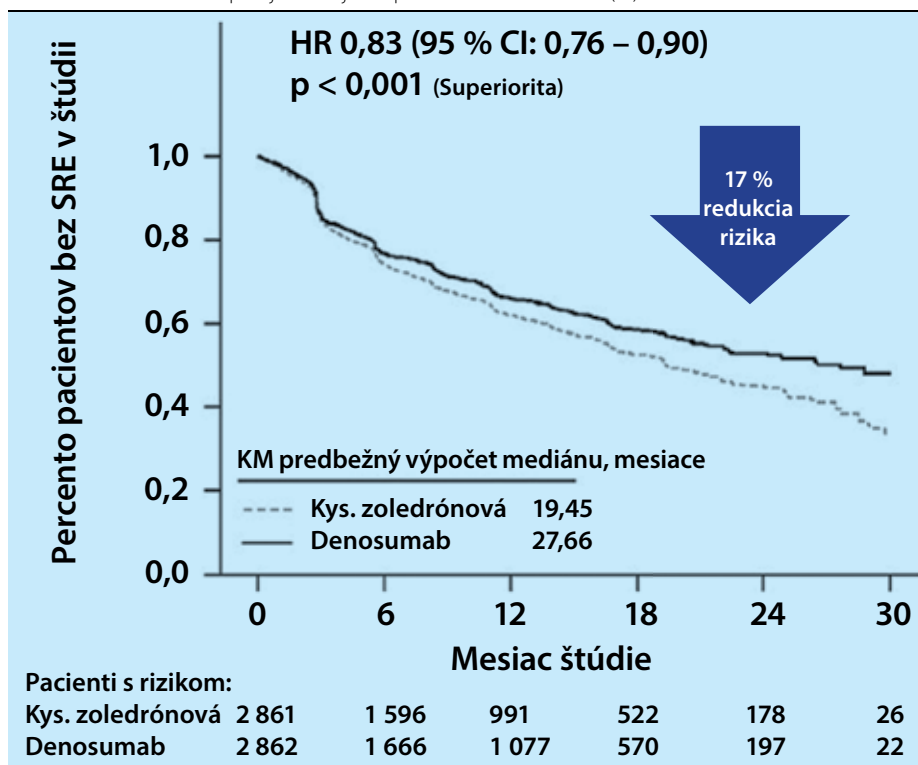
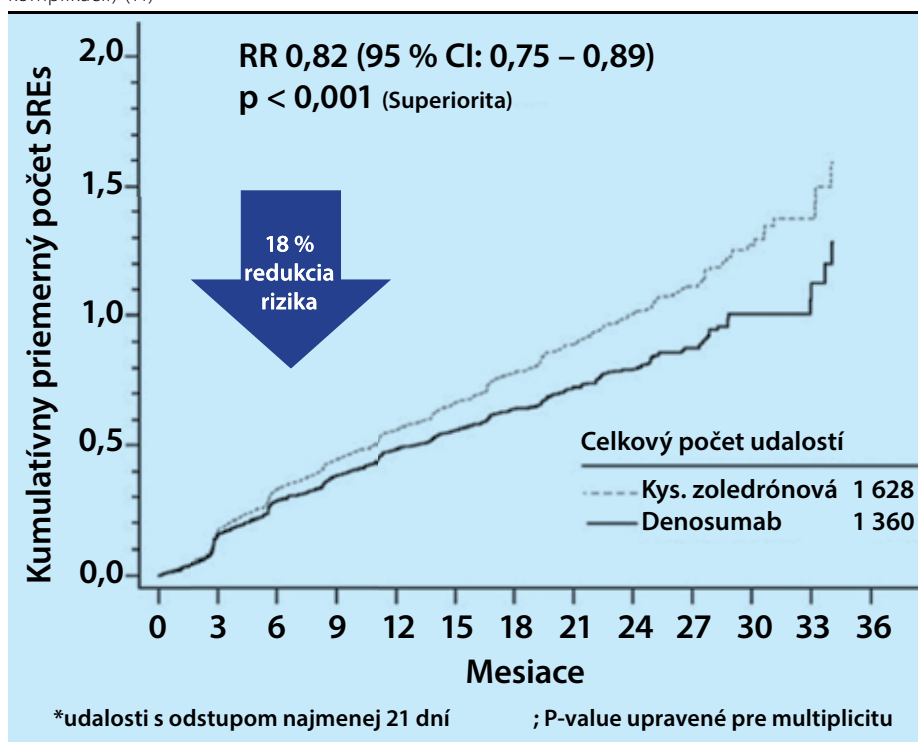
Tabuľka 1. Počet pacientok s karcinómom prsníka zahrnutých v štúdií

2 049		
Randomizácia pre		
	kys. zoledr.	denosumab
	1 020	1 026
Zostávajúci v štúdií pri primárnej analýze dát		
	461 (45 %)	468 (46 %)
Vyradení zo štúdie		
	559 (55 %)	558 (54 %)
Zomreli	169 (17 %)	174 (17,0 %)
Progresia ochorenia	124 (12,0 %)	124 (12,0 %)
Stiahnutie inform. súhlasu	114 (11,0 %)	118 (12,0 %)
Nežiaduce účinky	43 (4,0 %)	28 (3,0 %)
Žiadosť pacienta	57 (6,0 %)	61 (6,0 %)
Nedosledovaní	7 (< 1 %)	8 (< 1 %)
Nespolupráca	4 (< 1 %)	10 (< 1 %)
Administr. rozhodnutie	15 (1 %)	14 (1 %)
Poškodenie protokolu	0	2 (1 %)
Nevhodnosť	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Iné	21 (2,0 %)	18 (2,0 %)

Tabuľka 2. Počet pacientov zahrnutých v štúdií pre solídne nádory (okrem karcinómu prsníka a karcinómu prostaty)

1 776		
Randomizácia pre		
	kys. zoledr.	denosumab
	890	886
Zostávajúci v štúdií pri primárnej analýze dát		
	178 (20 %)	180 (20 %)
Vyradení zo štúdie		
	712 (80 %)	706 (79,7 %)
Zomreli	316 (35,5 %)	310 (35,0 %)
Progresia ochorenia	104 (11,0 %)	126 (14,2 %)
Stiahnutie inform. súhlasu	143 (16,1 %)	124 (14,0 %)
Nežiaduce účinky	48 (5,4 %)	36 (4,1 %)
Žiadosť pacienta	31 (3,5 %)	22 (2,5 %)
Nedosledovaní	16 (1,8 %)	22 (2,5 %)
Nespolupráca	15 (1,7 %)	17 (1,9 %)
Administr. rozhodnutie	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)
Poškodenie protokolu	0	2 (0,2 %)
Nevhodnosť	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Iné	36 (4,0 %)	44 (5,0 %)

Denosumab je syntetická plne humánna monoklonová protilátka IgG2 zameraná na ligand proteínu RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B). RANK je povrchový receptor pro-

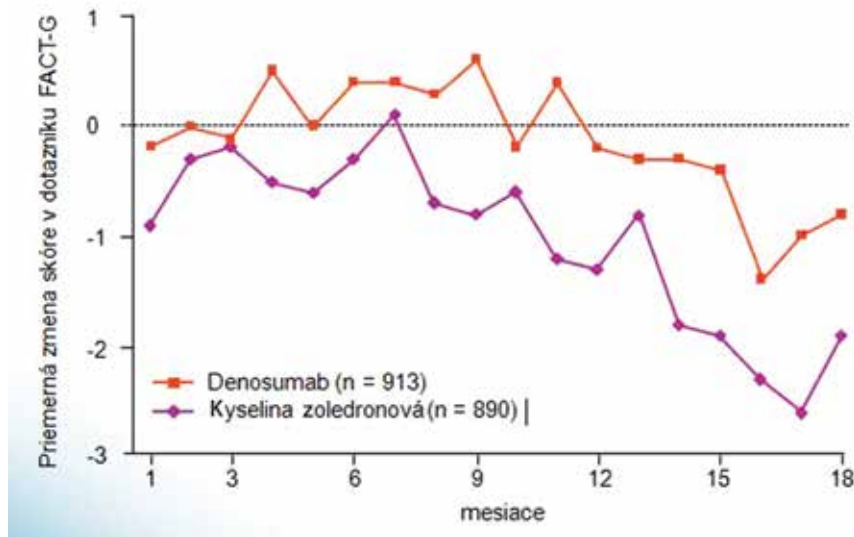
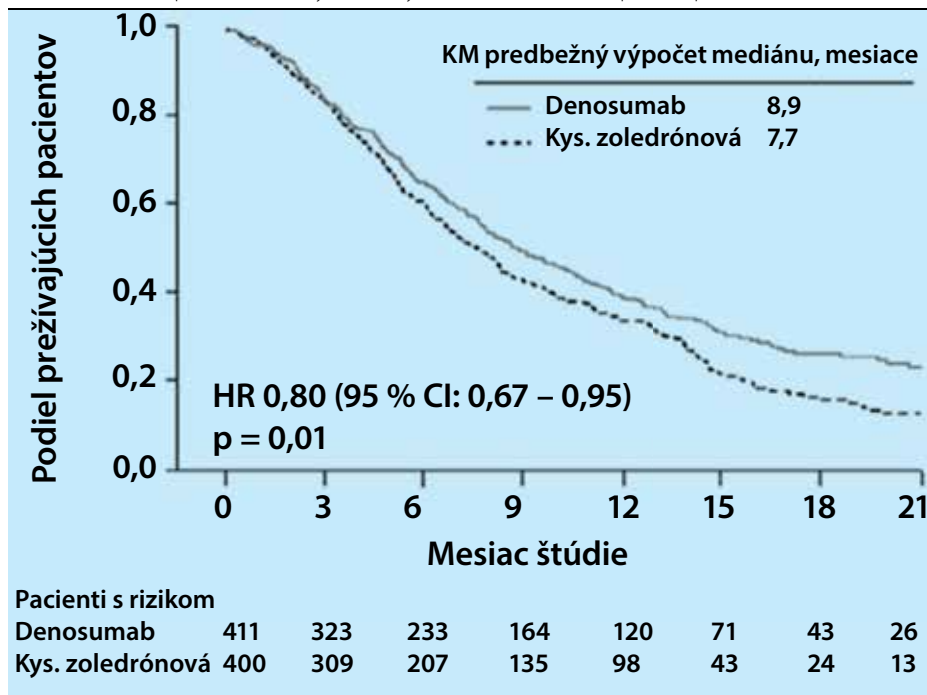
Graf 1a. Čas do vzniku prvej kostnej komplikácie v rámci štúdie. (11)**Graf 1b.** Čas do vzniku prvej a následnej kostnej komplikácie v rámci štúdie (analýza viacerých komplikácií) (11)

-osteoklastov (patrí do superrodiny TNF receptorov), aktivuje sa prostredníctvom ligandu RANK (=RANKL) uvoľňovaným osteoblastmi a umožňuje vývoj zreých osteoklastov a odbúravanie kosti. Nádorové bunky využívajú os aktivácie RANKL na tvorbu osteolytických alebo osteoplastických metastáz v kostiach. Denosumab inhibuje RANKL a znižuje množstvo zreých osteoklastov. Tým napodobňuje prirodzenú aktivitu osteoprotegerínu

– endogénneho inhibítora RANKL, ktorý má nižšiu aviditu k RANKL ako denosumab. Dosiaľ sa nezistila tvorba neutralizujúcich protilátok ani pri dlhodobom podávaní u ľudí (Prolia pri osteoporóze).

Metodika

V štúdiách boli zaradení pacienti/čky, ktorí mali aspoň jedno metastatické postihnutie skeletu dokázané rádiograficky a stav výkonnosti bol

Graf 2. Hodnotenie kvality života pacientok s karcinómom prsníka (7)**Graf 3a.** Celkové prežívania chorých s ktorýmkoľvek karcinómom pľúc (Kaplan Meier) (9)

0, 1 alebo 2. Dvojité zaslepenie sa dosiahlo tým, že v každej skupine sa podávalo placebo: v ramene s denosumabom 120 mg s. c. aj i. v. infúzia s placebo a v ramene s kyselinou zoledronovou 4 mg i. v. aj s. c. injekcia s placebo. Lieky sa podávali každé 4 týždne. V prvej štúdií bolo zaradených 2 049 pacientok s karcinómom prsníka (tabuľka 1), v druhej 1 901 pacientov s karcinómom prostaty a v tretej 1 776 pacientov/tok s inými solídnyimi nádormi a s mnohopočetným myelómom (tabuľka 2). Z nich sa pri post hoc analýze vyčlenilo 811 pacientov/tok s akýmkoľvek typom pľúcneho karcinómu (10). Pacientov so zníženým klírensom endogénneho kreatinínu pod 30 ml/minút nebolo možné do randomizácie zaradiť, pretože podávanie kyseliny zoledronovej je pri renálnej insuficiencii kontraindikované.

Randomizácia pacientov bola stratifikovaná podľa prítomnosti predštúdiových komplikácií kostných metastáz (prítomnosť patologickej fraktúry, potreba analgetickej rádioterapie, nutnosť operácie pre patologickú fraktúru, kompresia miechy) a aj podľa prítomnosti bolesti a podľa iných faktorov špecifických pre jednotlivé nádorové ochorenia. Všetkým pacientom/tkam sa odporúčalo užívanie vitamínu D a kalciového preparátu.

Vopred špecifikovanými cieľmi týchto štúdií bolo testovanie noninferiority a superiority pri posudzovaní času vzniku prvej kostnej komplikácie v priebehu štúdie, času vzniku hyperkalcémie pri malignite, incidencie nežiaducich účinkov a najmä špecifických nežiaducich účin-

kov. Okrem toho sa sledoval čas do progresie ochorenia, celkové prežitie, koncentrácia markerov pre kostný obrat, bolesť a kvalita života.

Kombinovaná analýza všetkých troch štúdií zahrnila údaje od 5 723 pacientov/tok randomizovaných do dvoch skupín. Pred primárnu analýzu údajov 69 % chorých zo skupiny s denosumabom a 70 % zo skupiny s kyselinou zoledronovou nedokončilo štúdiu: najčastejšou príčinou bola smrť (27 %, respektíve 26 %), zrušenie súhlasu k štúdiu (14 %, respektíve 15 %) alebo progresia ochorenia (13 %, respektíve 12 %). V tabuľke 1 a 2 sú uvedené údaje o pacientkach s karcinómom prsníka a inými solídnyimi nádormi.

Výsledky

Denosumab redukoval v priebehu štúdie riziko vzniku prvej kostnej komplikácie o 17 % v porovnaní s kyselinou zoledronovou (HR 0,83, 95 % CI: 0,78 – 0,90, $p < 0,001$) (graf 1a). Medián času do vzniku kostnej komplikácie bol 27,66 mesiaci pri denosumabe a 19,45 mesiaca pri kyseline zoledronovej, rozdiel v mediáne bol 8,21 mesiaca.

Redukcia rizika viacerých kostných komplikácií bola 18 % (HR 0,892, 95 % CI: 0,75 – 0,89, $p < 0,001$), čo znamenalo o 268 prípadov kostných komplikácií menej v skupine liečenej denosumabom (graf 1b). Navyše denosumab predĺžil čas do vzniku hyperkalcémie z malignity.

Denosumab bol účinný pri oddialení všetkých štyroch typov kostných komplikácií v porovnaní s kyselinou zoledronovou.

Kvalita života v skupine pacientok liečených denosumabom bola lepšia ako v skupine liečenej kyselinou zoledronovou (graf 2).

Pri hodnotení progresie nádorových ochorení a následnej smrti sa neočakávalo žiadne ovplyvnenie prežívania vzhľadom na to, že hlavným prognostickým faktorom sú viscerálne, a nie kostné metastázy. Tie denosumab neovplyvňuje.

Predsa však sa pri post hoc analýze (10) zistil priaznivý vplyv na prežívania u skupiny pacientov/tok s karcinómom pľúc, menovite v skupine skvamocelulárneho karcinómu pľúc: medián 8,6 mesiaca pri podávaní denosumabu oproti 6,4 mesiaca pri podávaní kyseliny zoledronovej (HR 0,68, $p = 0,01$) (grafy 3a a 3b). Vysvetlenie sa hľadá aj na bunkovej úrovni. Nepriamy efekt denosumabu na prežívania môže vyplývať zo zmeny mikroprostredia v okolí kostných metastáz, ktoré sa vyznačuje zvýšeným obsahom RANKL. Pri osteolýze sa zvyšuje tvorba rastových faktorov uvoľňovaných z kostí. Tie zvyšujú napríklad proteín podobný PTH (parathyroid-hormone-related protein), ktorý podporuje rast

nádoru priamo (5). Denosumab môže prerušiť progresiu kostných metastáz narušením spolupráce nádorových buniek a mikroprostredia. Iná hypotéza hovorí o priamej inhibícii RANKL na nádorových bunkách s expresiou RANKL, ktorá sa dokázala na bunkách karcinómu prsníka in vivo (6) a na mnohých nádorových bunkových líniiach (vrátane buniek karcinómu pľúc) in vitro. Inhibícia RANKL tak môže mať priamy protinádorový vplyv na bunky karcinómu pľúc prostredníctvom apoptózy a antimigračnej aktivity.

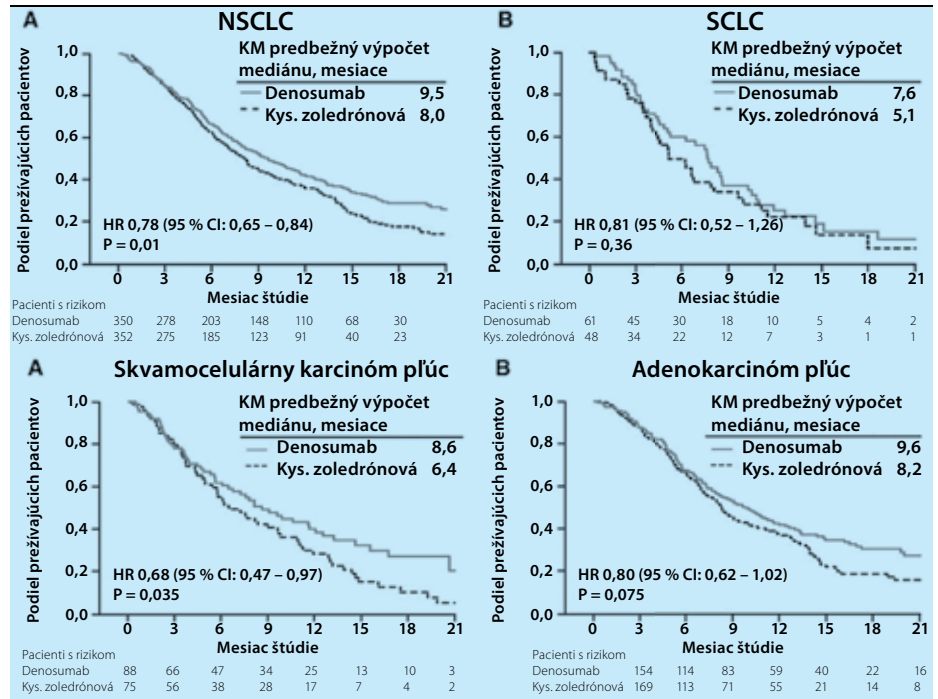
Z hľadiska paliatívnej medicíny je významný fakt sledovania prítomnosti a zhoršovania bolesti pri kostných metastázach v obidvoch skupinách pacientov/tok. Dosať sa neskúmal vplyv bisfosfonátov na oddialenie vzniku a zhoršovania bolesti, v štúdiu porovnávajúcej denosumab s kyselinou zoledrónovou v terapii kostných metastáz pri rôznych solídnych tumoroch sa preto zamerali aj na tento problém. U všetkých pacientov vykonali iniciálne zhodnotenie bolesti a jej vplyv na denné fungovanie a potom tieto faktory kontrolovali pri každej návšteve až do vyradenia pacienta/tyky zo štúdie.

Všetci pacienti vyplňovali Stručný dotazník bolesti (krátka forma) – Brief Pain Inventory (Short form) BPI-SF. Dotazník obsahuje 11 bodov, prvé 4 sa týkajú hodnotenia bolesti (najhoršia, najmiernejšia, priemerná a aktuálna), 7 ďalších hodnotí celkovú aktivitu, chôdzu, prácu, náladu, radosť zo života, vzťahy s ľuďmi a spánok. Na hodnotenie bolesti a denných aktivít sa používa numerická škála (graf 4).

Zistilo sa oddialenie vzniku bolesti najmä u pacientok s karcinómom prsníka, ktoré pri vstupe do štúdie bolesti nemali, o 119 dní (takmer 4 mesiace) v skupine liečenej denosumabom (graf 5). Spomalilo sa aj zhoršovanie existujúcej bolesti – medián 8,5 mesiaca u pacientok liečených denosumabom oproti 7,4 mesiaca u pacientok liečených kyselinou zoledrónovou (HR 0,90, $p = 0,08$). Paliácia bolesti bola v oboch skupinách rovnaká (hodnotilo sa zmiernenie bolesti o 2 body). Vplyv bolesti na denné aktivity bol nižší v skupine liečenej denosumabom. Menej pacientok liečených denosumabom prešlo zo žiadnych alebo slabých analgetík na silné analgetiká oproti skupine liečenej kyselinou zoledrónovou – v čase hodnotenia (34 mesiacov od začiatku štúdie) sa nedosiahol medián v skupine liečenej denosumabom oproti 29,5 mesiacom v skupine liečenej kyselinou zoledrónovou.

Zaujímavý bol rozpor v údajoch prítomnosti a závažnosti bolesti oproti tomu, aké a koľko analgetík pacientky užívali.

Graf 3b. Zlepšené prežívanie chorých s nemalobunkovým, najmä skvamocelulárnym karcinómom pľúc (9)



Graf 4. Skúmanie bolesti na začiatku štúdie, d.8. a raz mesačne prostredníctvom Stručného dotazníka bolesti (11)

BPI-sf pozostáva z 11 otázok, ktoré skúmajú:

– závažnosť bolesti: najhoršia, najmiernejšia, priemerná a práve teraz

– bolesť ako prekážku v denných aktivitách

Na hodnotenie sa používa 11-bodová numerická škála



Napríklad tie pacientky, ktoré mali na začiatku miernu bolesť alebo bolesť nevyžadujúcu liečbu ku koncu štúdie, referovali v 57 – 66 % zhoršenie bolesti do hodnôt stredne silnej až silnej bolesti, ale len v 26 – 29 % dostávali silné opioidné analgetiká ako liečbu bolesti. Autori štúdie sa domnievajú, že to svedčí najskôr o podliečovaní bolesti lekármi, o strachu pacientov a lekárov zo silných opioidov a ich nežiaducich účinkov, respektíve o kombinácii týchto faktorov.

Z nežiaducich účinkov oboch liekov treba upozorniť na rýchly rozvoj – hoci väčšinou asymptomatickej – hypokalciémie už po prvej dávke denosumabu. Zdôrazňuje sa preto nutnosť suplementácie kalcia a vitamínu D od začiatku jeho podávania a kontrola hladín vitamínu D a kalcia v sére. Riziková sú najmä pacienti s renálnou insuficienciou

a v chronickom hemodialyzačnom programe.

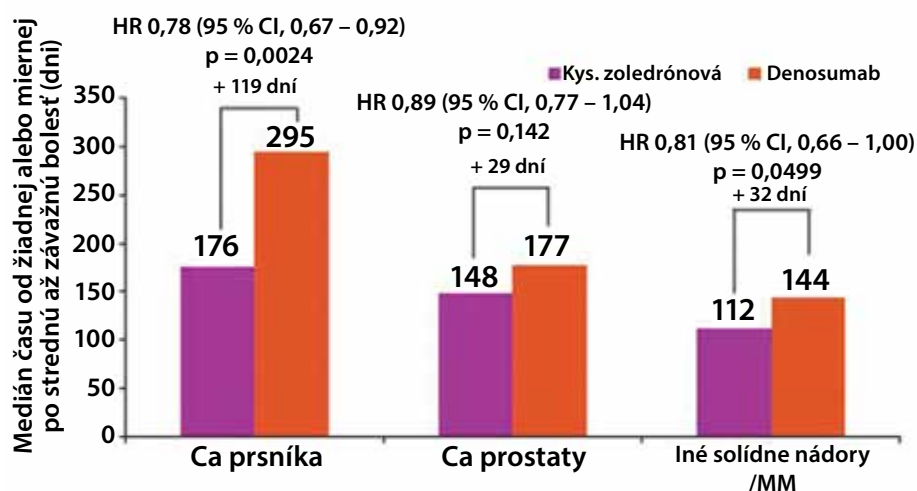
Výskyt osteonekrózy čeluste bol štatisticky nevýznamne vyšší v skupine liečenej denosumabom (52 pacientov – 1,8 %) oproti skupine liečenej kyselinou zoledrónovou (37 – 1,3 %).

Výhoda denosumabu je možnosť jeho podávania aj u pacientov s poškodenými funkciami obličiek. Nebolo však možné skúmať ho pri poklese glomerulárnej filtrácie pod 30 ml/min. v týchto štúdiách. Denosumab sa metabolizuje ako bielkovina. Kyselina zoledrónová má priamy nefrotoxický účinok.

Subkutánne podávanie je určite prínos u pacientov liečených i. v. podávanými cytostatikami vo viacerých líniiach.

Vzhľadom na dizajn štúdie sa nemohla zistiť preferencia pacientov pre denosumab alebo kyselinu zoledrónovú.

Graf 5. Denosumab oddialil progresiu bolesti oproti skupine liečenej kyselinou zoledrónovou pri všetkých nádoroch, najmä pri karcinóme prsníka (11)



Záver

Denosumab sa stáva liekom voľby pri prevencii a liečbe kostných komplikácií pri metastatickom postihnutí kostí nádorovým ochorením. Plánuje sa zhodnotenie výsledkov liečby množstveného myelómu v referovaných štúdiách porovnávajúcich denosumab s kyselinou zoledrónovou. Čakáme aj na definitívne výsledky liečby pacientok s karcinómom prsníka.

Liečba denosumabom hrazená čiastočne zo zdravotného poistenia na Slovensku sa môže indikovať ako liek prvej voľby pri prevencii príhod súvisiacich so skeletom (patologická fraktúra, ožarovanie kosti, kompresia miechy alebo chirurgický zákrok na kosti) u dospelých

s kostnými metastázami zo solídnych tumorov pri karcinóme prostaty a karcinóme prsníka.

Literatúra

1. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1–18.
2. Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Support Cancer Ther* 2007; 4: 92–100.
3. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008; 19: 5–7.
4. Induru RR, Lagman RL. Managing cancer pain: frequently asked questions. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 449–64;
5. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655–1664.
6. Gonzalez-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010; 468: 103–107.

7. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5132–5139.

8. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–22.

9. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prusova J, Scagliotti GV, Sleebloom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. *JCO* 2011; 29(9): 1125–1132.

10. Overall Survival Improvement in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab Versus Zoledronic Acid. *Subgroup Analysis from a Randomized Phase 3 Study*. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry Penella DH, Woll J, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodriguez G, Krzakowski M, Mehta ND, Lipton L, García-Sáenz JA, Pereira JR, Prabhaskar K, Ciuleanu T-E, Kanarev V, Wang H, Balakumaran A, Jacobs I. *J Thorac Oncol*, 7(12): 1823.

11. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzebec P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke Ch, Braun A, Jun S. *Eur. J. Cancer* (2012) 48: 3082–3092

12. Cleeland C. The Brief Pain Inventory User Guide. Houston, TX: The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; 2009.

Článok vznikol s podporou spoločnosti Amgen Slovakia, s. r. o.

MUDr. Kristína Križanová

Klinika klinickej onkológie, NOÚ, Bratislava
Klenová 1, 833 10 Bratislava
kristina.krizanova@nou.sk