

# MÍSTO BISFOSFONÁTŮ PŘI SKELETÁLNÍM POSTIŽENÍ U KARCINOMU PROSTATY

## BONE LESIONS AND THE ROLE OF BISPHOSPHONATES IN PROSTATE CANCER

KOLOMBO I.<sup>1</sup>, KOLOMBOVÁ J.<sup>2</sup>, HANUŠ, T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UROLOGICKÁ AMBULANCE MĚSTSKÉ NEMOCNICE TURNOV

<sup>2</sup>OSTEOLOGICKÁ PORADNA MĚSTSKÉ NEMOCNICE TURNOV

<sup>3</sup>UROLOGICKÁ KLINIKA VFN PRAHA A 1. LF UK A KATEDRA UROLOGIE IPVZ PRAHA

**Souhrn:** Karcinom prostaty je nejčastějším maligním onemocněním mužů. Kostní postižení metastázami a osteoporózou často navozenou protinádorovou léčbou je spojeno se značným rizikem vzniku skeletálních komplikací. Prevence a léčba těchto stavů zoledronátem zlepšuje kvalitu života nemocných a účinně zamezuje či oddaluje rozvoj těchto komplikací. Zoledronát je považován za bezpečný, dobře tolerovaný a účinný preparát při prevenci a léčbě skeletálního postižení u karcinomu prostaty. Rovněž naše první zkušenosti potvrzují dobrou toleranci a bezpečnost u nemocných se závažným kostním postižením u karcinomu prostaty.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, bisfosfonáty, skeletální komplikace

**Summary:** Prostate cancer is the most common malignancy in males. Metastatic or osteoporotic bone affections induced by cancer treatment are associated with a significant risk of adverse skeletal complications. Prevention and treatment of skeletal related events (SREs) by zoledronic acid can improve quality of life and effectively prevent and postpone SREs. Zoledronic acid is considered the progression of safe, well tolerated, and effective in the prophylaxis and treatment of SREs due to prostate cancer. Our first experiences support these findings concerning safety and good tolerability by patients with serious bone affection of prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, bisphosphonates, skeletal complications

### Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním nedermatologickým nádorovým onemocněním na světě [23,26,31] a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů ve Spojených státech amerických [31]. Incidence a mortalita karcinomu prostaty je obecně vyšší v západních zemích než v zemích rozvojových [49]. Nejhorší je situace v Evropě a na severoamerickém kontinentu. V Evropě je diagnostikováno asi 2,6 milionů nových případů karcinomu ročně [1] a karcinom prostaty představuje 9 % úmrtí na karcinom v Evropské unii [9]. Dle údajů švédského Ministerstva zdravotnictví je ve Švédsku karcinom prostaty nejčastějším maligním onemocněním mužů a celkový počet dosáhl 31,5 % nových případů rakoviny v roce 1999 (Cancer incidence in Sweden 2000)[15]. Obdobně i v USA představuje karcinom prostaty celou jednu třetinu všech nově zjištěných maligních nádorů u mužů [31]. Je odhadováno, že v letošním roce bude mít karcinom prostaty nově diagnostikováno asi 540.000 mužů celosvětově [25]. Dle údajů Národního onkologického registru ČR dosáhla v roce 2000 incidence karcinomu prostaty v České republice 54,4/100.000 mužů. Na rozdíl od jiných zhoubných nádorů bohužel narůstá i mortalita, která v roce 2000 dosahovala 26,5/100.000 mužů. Přes zavedení PSA do diagnostiky karcinomu prostaty zůstává nepříznivě vysoký podíl pokročilého onemocnění v době stanovení diagnózy. Přibližně třetina nemocných má zjištěný lokalizovaný nádor a asi 40 % tumorů je v době diagnózy generalizovaných [2]. Skelet je nejčastějším místem lokalizace metastáz při pokročilém karcinomu prostaty a u nemocných, kteří zemřou na karcinom prostaty se kostní metastázy vyskytují téměř v 80% případů [29]. Přes dosažené pokroky v léčbě pokročilých nádorových onemocnění zůstávají u kostních metastáz v platnosti slova GR Mundyho: „Bone metastasis is a catastrophic complication for most

patients with cancer. Not only does it cause intractable pain and fracture after trivial injury, spinal cord compression, and hypercalcemia, it also signifies that the malignant process is incurable.“ Gregory R.Mundy, MD (Cancer 1997; 80: 1546) „Kostní metastáza je katastrofickou komplikací pro většinu pacientů s rakovinou. Nejenže působí neustupující bolest a zlomeninu po triviálním úrazu, míšní kompresi, hyperkalcemii, ale také znamená, že se maligní proces stal nevyhléditelným.“ Rozvoj kostní zlomeniny u nemocných s karcinomem prostaty je negativním prediktorem celkového přežití nezávislým na patologickém stadiu onemocnění [44]. Kromě vlastních metastáz přispívá ke zvýšenému riziku patologických zlomenin také rozvoj metabolického postižení skeletu charakteru syndromu kostního hladu („bone hunger syndrome“) při sekundární hyperparatyreóze [6] a ztráta kostní hmoty indukovaná samotnou protinádorovou terapií [17].

### Skelet a karcinom prostaty

Pro urologické malignity a zvláště pro karcinom prostaty je typický sklon k častému metastazování do skeletu. Pro lepší představu je incidence kostních metastáz u nejčastějších malignit uvedena v tabulce č 1.

Kostní metastázy jsou nejčastějším projevem pokročilého karcinomu prostaty a mohou být provázeny výraznou morbiditou [33,34,39] a výrazně narušují kvalitu života [27]. Riziko skeletálních komplikací vyplývá z několika faktorů: 1) často snížená kostní denzita již v době diagnózy maligního onemocnění [42], 2) protinádorová léčba indukující další ztrátu kostní hmoty [17,18,20,21], 3) rozvoj generalizovaného či lokalizovaného kostního postižení vlastními metastázami a jimi navozenými metabolickými změnami v rámci „bone hunger syndromu“ [7]. Morbidita spojená s výskytem skeletových komplikací si mnohdy vyžádá další léčbu, která zahrnuje zevní

**Tabulka č. 1: Prevalence některých nádorových onemocnění a incidence kostních metastáz u těchto onemocnění.**

Typ karcinomu	Prevalence onemocnění USA (x 100 000)	Kostní metastázy Incidence (%)	Medián přežívání (měsíce)
Prostata	984	65-75	36
Močový měchýř	582	40	6-9
Ledvina	198	20-25	12
Myelom	75-100	95-100	24
Plic	386	30-40	7
Melanom	467	14-45	6
Prsní žláza	1993	65-75	24
Štítná žláza	207	60	48

Upraveno podle zdrojů: Coleman RE: Skeletal complication of malignancy. Cancer 1997; 80 (suppl): 1588-1594 a National Cancer Institute. US Estimated Prevalence Counts on 1/1/2000. Available at [http://canques.seer.cancer.gov/cgi-bin/cq\\_submit?dir=prev2000&d](http://canques.seer.cancer.gov/cgi-bin/cq_submit?dir=prev2000&d) [18,43]

radioterapii, nutnost provedení ortopedicko-chirurgických výkonů na skeletu ohroženého či postiženého patologickými zlomeninami, změnu protinádorové terapie a paliativní analgetickou léčbu [53]. Situaci komplikuje a postižení skeletu dále prohlubuje častá koincidence s metabolickými onemocněními skeletu, mezi které patří například **osteoporóza**. Rovněž vlastní protinádorová léčba vede k rozvoji demineralizace skeletu. Příkladem je antiandrogenní léčba u karcinomu prostaty [19,20,21,45]. Medikamentózní i chirurgická kastrace přispívají k rozvoji osteoporózy, která však je zatím z ne zcela jasných důvodů vyjádřena u řady nemocných ještě před zahájením léčby [42]. Rovněž kurativní aktinoterapie karcinomu prostaty a močového měchýře vede ke snížení hladin testosteronu asi o 30 %. Také vlastní metastatické postižení kostního systému vede k rozvoji rozsáhlých hormonálně-metabolických procesů, které dále přispívají ke zvýšené fragilitě skeletu. Příkladem může být například rozvoj **sekundární hyperparatyreózy** [6] u pokročilého karcinomu prostaty s rozvojem „**bone hunger syndromu**“ (syndromu kostního hladu). Kromě jasně zhoršené kvality života u takto postižených nemocných bylo prokázáno i signifikantně kratší přežívání těchto nemocných při rozvoji skeletální komplikace. Vzhledem k této skutečnosti je vhodné mimo standardní scintigrafie skeletu vyšetřování denzitometrie skeletu – DEXA [44] a metabolického postižení skeletu moderními osteomarkery [4,5,6,8].

### Současné terapeutické možnosti a doporučení při skeletálním postižení u karcinomu prostaty

Při potvrzení kostního postižení a hrozících komplikací je plně indikována časná léčba ve spolupráci s onkologem a osteologem. Vzhledem k závažnosti a vysoké četnosti skeletálního postižení u karcinomu prostaty je této problematice věnována velká pozornost předních odborníků a jsou vypracována léčebná schémata těchto stavů. Základem léčby pokročilého karcinomu je antiandrogenní terapie a následně další hormonální manipulace v režimech druhé a třetí linie [16,28]. Zevní radioterapie představuje další významnou léčebnou modalitu a může být aplikována lokálně nebo v případě rozsáhlejšího skeletálního postižení plošně tzv. „hemi-body radiation“ [28]. V paliativních režimech má své místo i systémová aplikace radionuklidů  $^{89}\text{Sr}$  ( $^{89}\text{St}$ ),  $^{186}\text{Re}$  ( $^{186}\text{Re}$ ) a  $^{153}\text{Sm}$  ( $^{153}\text{Sm}$ ), kdy využití těchto paliativních postupů přináší zajištěnou uspokojivě kvalitu života [14,30,46]. Kromě čistě analgetických režimů se v paliativní léčbě skeletových metastáz užívají **bisfosfonáty**. Efekt prvních generací bisfosfonátů spočíval v redukci bolesti se zlepšením kvality života a mobility nemocných [24,36]. Byl prokázán i pozitivní vliv bisfosfonátů na přidružené osteoporotické postižení skeletu [13,47,57,58]. Na rozdíl od prvních generací bisfosfonátů, kdy příznivý efekt jejich

aplikace u metastatického postižení skeletu byl spojen s prodloužením intervalu bez progresu, ale nebyl ještě statisticky významný, byl u zoledronátu (3. generace bisfosfonátů) prokázán statisticky významný efekt v řadě parametrů [53,54,56]. V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studii, kdy nemocným byla současně podávána protinádorová léčba byl prokázán příznivý efekt podávání 4 mg zoledronátu i.v. každé 3 týdny u nemocných s hormonálně independentním karcinomem prostaty s metastatickým postižením skeletu [54]. Potenciální výhodou bisfosfonátů v prevenci skeletálních komplikací může být i jejich protinádorové působení. V celé řadě studií byl prokázán také přímý protinádorový vliv bisfosfonátů [11,12,41]. Při srovnávání cytostatického a apoptického efektu jednotlivých bisfosfonátů na buňky karcinomu prostaty (klodronátu, pamidronátu, ibandronátu a zoledronátu) byl zaznamenán nejvýraznější apoptotický potenciál u zoledronátu [22]. Přehled relativní účinnosti bisfosfonátů in vivo je uveden v tabulce č. 2. Výhoda intravenózního podání u bisfosfonátů vyplývá z obecně charakteristického nedostatečného vstřebávání z gastrointestinálního traktu. Biologická dostupnost při perorální aplikaci je pouze kolem 1-3 % [3].

**Tabulka č. 2 shrnuje relativní účinnost bisfosfonátů in vivo.**

Typ bisphosphonátu	Relativní účinnost in vivo	RI	RII	Způsob aplikace
Etidronát	1	OH	CH3	orální;intravenózní
Clodronát	10	Cl	Cl	orální;intravenózní
Pamidronát	100	OH	CH2CH2NH2	intravenózní
Alendronát	700	OH	(CH2)3NH2	orální;intravenózní
Ibandronát	4 000	OH	CH2CH2N(CH3)(pentyl)	orální;intravenózní
Zoledronát	10 000	OH	CH2-imidazol	intravenózní

V rámci komplexní péče o skelet je v současnosti věnována velká péče prevenci ztráty kostní hmoty, kterou působí vlastní protinádorová léčba a také prevenci a léčbě vlastního metastatického procesu. Tabulka č. 3 shrnuje doporučené režimy a postupy u karcinomu prostaty [35].

**Tabulka č. 3 shrnující možnosti prevence a léčby skeletálních komplikací.**

Prevence a léčba skeletálních komplikací	
Protinádorová léčba indukující ztrátu kostní hmoty	Metastatické postižení skeletu
<b>Vitamin D</b> 400-800 IU/denně	<b>Chemoterapie</b> (mnohdy však pouze s paliativním efektem bez signifikantního prodloužení celkové délky života)
<b>Kalcium</b> –suplementace 500-1500 mg/denně	<b>Medikamentózní či chirurgická kastrace</b> u CaP (s užitím či bez užití antiandrogenů)
<b>Kalcitonin</b>	<b>Podpurná symptomatická léčba</b> • Zevní radioterapie/užití radioizotopů • Komplexní analgetická léčba lokálních symptomů • Ortopedicko-chirurgické intervence při hrozících či již manifestních patologických frakturách
<b>Bisfosfonáty</b> s preferencí intravenózního podání	<b>Bisfosfonáty intravenózně</b> s preferencí zoledronátu ( <b>Zometa</b> )

Upraveno podle Kurth KH, 2004 [35]

Přehled indikace k zahájení léčby zoledronátem u karcinomu prostaty vychází z doporučení 3rd International Consultation on Prostate Cancer 2003 – Paříž; 249-284 [16] – viz. tabulka č. 4. Přehled preventivní léčby skeletálního postižení a současně platných léčebných schémat u karcinomu prostaty i v dalších indikacích shrnují následující tabulky.

Indikace k zahájení léčby intravenózními bisfosfonáty (zoledronát) při karcinomu prostaty			
Stadium onemocnění a stav pacienta			
Negativní kostní sken		Pozitivní kostní sken	
Hormonálně senzitivní	Hormonálně refrakterní	Hormonálně senzitivní	Hormonálně refrakterní
Ne	Nasazení bisfosfonátů v závislosti na individuálním zhodnocení ošetřujícím lékařem, protože riziko rozvoje skeletálních metastáz je vysoké- nutná monitorace.	O nasazení bisfosfonátů by mělo být velmi vážně uvažováno.	Ano
Kdykoliv v průběhu léčby se známkami ztráty kostní hmoty by mělo být zvaženo nasazení bisfosfonátů (zoledronátu).			

### Komplexní přístup ke skeletálnímu postižení u karcinomu prostaty – vlastní zkušenosti

Vzhledem k častosti kostních komplikací u nemocných s pokročilými urologickými malignitami a zejména u karcinomu prostaty jsme v minulosti museli opakovaně přistoupit k chirurgické léčbě patologických zlomenin. Příkladem je 57letý nemocný s pokročilým karcinomem prostaty, u kterého bylo nutné řešit patologickou subkapitální zlomeninu kyčelního kloubu (vzniklou při běžném nasedání na kolo) cervikokapitální endoprotézou (obr. 1+2 předoperační a pooperační nálezy). Na obr. 3 je příklad rozsáhlého metastatického postižení osového skeletu v oblasti krční páteře u 76letého nemocného s rozvojem kompresivní radikulopatie C5 vlevo řešené ve spolupráci s neurochirurgickým pracovištěm aplikací pevného „turtle-neck“ límce.

### Metodika a soubor

Z výše uvedeného vyplývá, že k nemocným se skeletálním postižením proto přistupujeme komplexně ve spolupráci s osteologickou poradnou, onkology a radioterapeuty, případně chi-

Obrázek 1.



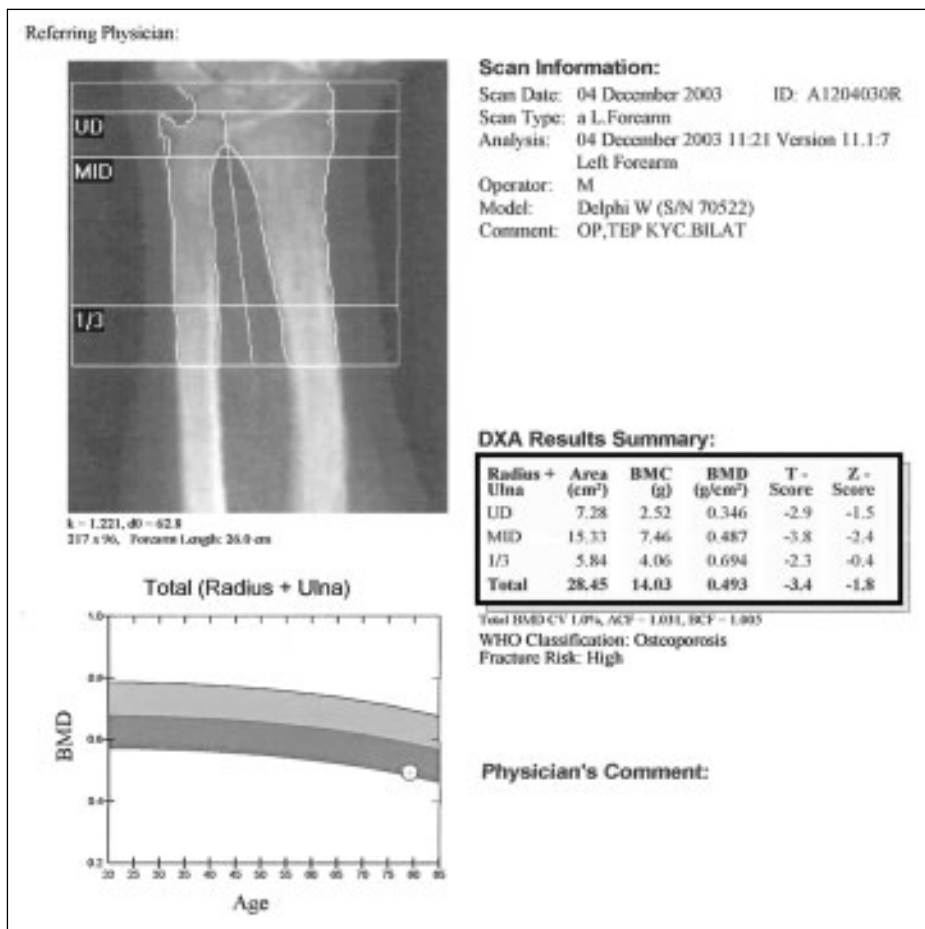
Obrázek 2.



Obr. 3. Zobrazení metastatického postižení obratlů v krčním úseku páteře magnetickou rezonancí u nemocného s pokročilým karcinomem prostaty. Maximum postižení je v oblasti obratlových těl C5-7 s klinickým obrazem kompresivní radikulopatie v příslušných segmentech levé horní končetiny.



**Obr. 4. Denzitometrické vyšetření prokazuje pokročilou osteoporózu s vysokým rizikem patologické zlomeniny.**



## Diskuze

Zoledronát může být pro svoji vysokou efektivitu v léčbě a prevenci osteoporotických komplikací přínosný také v řadě dalších situacích, které se v souvislosti se snahou o prevenci a léčbu skeletálního postižení vyskytnou. Obecně lze považovat zoledronát za bezpečný, dobře tolerovaný a účinný preparát při prevenci a léčbě skeletálního postižení u karcinomu prostaty, ale i u celé řady dalších malignit a patologických stavů. Dobrá tolerance a bezpečnost zoledronátu je srovnatelná s ostatními bisfosfonáty a placebem [48]. Potenciální výhodou bisfosfonátů v prevenci skeletálních komplikací může být i jejich protinádorové působení. V metaanalýze studií používajících v léčbě bisfosfonáty byla výhoda zvláště patrná u nemocných léčených déle než 1 rok, kdy došlo ke snížení rizika vzniku zlomeniny až o 40 % [52]. Výhody zoledronátu byly kromě karcinomu prostaty potvrzeny také u karcinomu prsu [50] a hyperkalcémie u maligních onemocnění [40]. Rovněž pokroky ve vývoji molekulární biologie s uplatněním tzv. „smart drugs“, imunoterapie a genové léčby mohou znamenat přínos pro naše nemocné s pokročilým karcinomem prostaty.

urgie a ortopedy. Cílem komplexní péče je zlepšit kvalitu života nemocných co nejúčelnějším zmírněním bolesti, zabránit další progresi kostního postižení a předejít hrozícím skeletálním komplikacím s rozvojem patologických zlomenin. Od roku 2003 jsme na základě závěrů a doporučení z 3rd International Consultation on Prostate Cancer 2003 – Paříž začali s používáním zoledronátu. K intravenózní léčbě Zometou 4 mg v 15minutové infúzi ve 4týdenních intervalech jsme ve spolupráci s onkology indikovali 10 nemocných s metastatickým postižením skeletu. U 3 nemocných byl laboratorně potvrzen „bone hunger syndrom“ při sekundární hyperparatyreóze a třikrát jsme denzitometricky zjistili významnou osteoporózu s vysokým rizikem patologických zlomenin. Na obr. 4 je patrný denzitometrický obraz osteoporózy s vysokým rizikem zlomenin u 73letého nemocného s generalizovaným karcinomem prostaty.

## Výsledky

Během prvního roku jsme v souladu se zkušenostmi jiných autorů nezaznamenali významnější nežádoucí účinky či zhoršení renálních funkcí. U jednoho nemocného je aplikace spojená s „flu-like“ symptomatologií, kdy však obtíže vždy odezněly během 24 hodin a nemocného výrazněji neobtěžují. U jednoho nemocného byla k zajištění lepší kontroly bolesti podána systémová aplikace radionuklidu <sup>153</sup>Samaria (<sup>153</sup>Sm) a u jednoho nemocného byla využita paliativní analgetická zevní radioterapie. Ve sledovaném období jsme nezaznamenali patologickou frakturu, která by vyžadovala chirurgickou intervenci.

### Léčebná schémata využívající aplikaci Zometry® 4 mg v intravenózní 15minutové infúzi o objemu 100 ml v různých situacích s hrozícími skeletálními komplikacemi Upraveno podle [55,56,59,37,16,10,51]

<b>Osteoporóza</b> (Zvláště u nemocných netolerujících perorální léčbu bisfosfonáty.)	Zometa® 4 mg 1/rok
<b>Transplantace orgánů</b> (Nezbytná imunosupresivní léčba vede ke vzniku patologických zlomenin přibližně u třetiny nemocných po transplantaci.)	Zometa® 4 mg každé 3 měsíce
<b>Hormonálně refrakterní lokálně pokročilý karcinom prostaty</b> (Rozvoj skeletálních metastáz a následných komplikací je vzhledem k biologické povaze nádoru i vzhledem k předchozí androgenní deprivaci velmi pravděpodobný.)	Zometa® 4 mg každé 3 měsíce
<b>Skeletální metastatické postižení</b> (Kromě řady jiných nádorových onemocnění byl příznivý efekt prokázán u karcinomu prostaty, ledviny a močového měchýře, prsu, plic, myelomu.)	Zometa® 4 mg každé 4 týdny

## Závěr

V současné době i přes dosažené pokroky je léčba generalizovaného hormonálně refrakterního karcinomu prostaty jednou z nejsložitějších problematik uroonkologie. Naděje jsou vkládány do nových kombinačních chemoterapeutických režimů s užitím taxanů a své pevné místo si ve stávajících „guidelines“ pro terapii karcinomu prostaty našla léčba moderními intravenózními bisfosfonáty (zvláště vysoce účinným zoledronátem), zejména v prevenci a léčbě skeletálních komplikací [16].

## Literatura

1. Aus G, Abbou CC, Heidenreich A, Schmidt HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F: EAU Guidelines on prostate cancer. Update February 2003
2. Babjuk M, Matoušková M, Novák J: Zhoubné nádory prostaty: 17-27, In Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů, Galén, 2003.
3. Belej K, Zátura F, Belejová M: Kostní změny u nemocných s karcinomem prostaty In: Belej K et al: Hormonální léčba adenokarcinomu prostaty. Praha, StudiaGeo, 2004, 147-159
4. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R: Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease. Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248
5. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G a kol: Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastase. *Clin Chem*, 45: 1240, 1999
6. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A: Metabolic bone disease induced by prostate cancer: Rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023-2031
7. Berruti A, Perone P, Fasolis G a kol: Pamidronate administration improves the secondary hyperparathyroidism due to „Bone Hunger Syndrome“ in a patient with osteoblastic metastases from prostate cancer. *Prostate*, 33: 252, 1997
8. Berruti A., Piovesan, A., Torta, M. et al.: Biochemical evaluation of bone turnover in cancer patients with bone metastases: relationship with radiograph appearances and disease extension. *Br. J. Cancer*, 1996, 73, s. 1581-1587
9. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM: Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-1107
10. Body JJ: Zoledronic acid: an advance in tumour bone disease therapy and a new hope for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2003 Apr; 4(4): 567-580
11. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O a kol: Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-2954
12. Boissier S, Magnetto S, Frappart L a kol: Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrix. *Cancer Res* 1997; 57: 3890
13. Brunsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO a kol: Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1057-1064
14. Campa III JA, Payne R: The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 3-10
15. Cancer incidence in Sweden 2000. The national board of health and welfare. <http://www.sos.se/plus/english2.asp?valPubl id=2002-42-5>
16. Carroll PR, Altwein J, Brawley A, Cockett M, Cooperberg Y, Hiraio B, Lobel D, McLeod D, Neal D, Van Poppel H, Richard F, Scher H, Wood C: Management of Disseminated Prostate Cancer In Prostate Cancer-3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris Edit Denis L, Bartsch G, Khoury S, Kurzi M, Partin A, Paris Health Publications 2003; 249-284
17. Coleman RE: Hormone- and chemotherapy-induced bone loss in women with breast cancer: 4-8. In *Evolving role of bisphosphonates for cancer treatment-induced bone loss. Professional excellence in medical education*, 2003
18. Coleman RE: Skeletal complication of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (suppl): 1588-1594
19. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PF: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181-186
20. Daniell HW: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439-444
21. Daniell HW: Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*, 2001, 58 (Suppl 2A), s. 101-107.
22. Dumon JC, Journé F, Kheddoumi N, Lagneaux L, Body JJ: Cytostatic and apoptotic effects of bisphosphonates on prostate cancer cells. *Eur Urol* 2004; 45: 521-529
23. Dvořáček J: Rakovina prostaty. In *Urologie praktického lékaře*, ISV, Praha 2000, 144-165
24. Elomaa I, Kymälä T, Tammela T, Viitanen J, Otrelin J, Ruutu M a kol: Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 159-166
25. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parken DM: GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Limited version available at: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>. In *IARC CancerBase No. 5*. Lyon: IARC Press; 2001.
26. Fiala R, Zátura F, Ženíšek J: Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii. *Edice Urolog*, č.1/2001, StudiaGeo, Praha
27. Cheng EY: Prospective quality of life research in bony metastatic disease. *Clin Orthop* 2003; (suppl): 289-297
28. Iversen P: Current Topics in the Treatment of Hormone-refractory Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 2003; 2: 3-8
29. Jacobs SC: Spread of prostatic cancer to bone. *Urology* 1983; 21: 337
30. Jager PL, Kooistra A, Piers DA: Treatment with radioactive (89) strontium for patients with bone metastases from prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 929-934
31. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26
32. Klener P: Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. *Klin Onkol* 2004; 17: 29-32
33. Kolombo I, Kolombová J, Berndt D, Hrubý M, Porš J et al: Skeletální postižení při karcinomu prostaty představuje komplexní problém – kazuistická sdělení ve světle nových poznatků. *Česká urologie* 2004; 1: 29-33
34. Kolombo I, Kolombová J, Berndt D, Hrubý M, Porš J, Fröml J a kol: Skeletální postižení při karcinomu prostaty představuje komplexní problém; 52-55. In *Abrahámová J: Vybrané otázky onkologie VII.*, Galén Praha, 2003, 54-57
35. Kurth KH: Skeletal complications and their impact on patient quality of life. Genitourinary cancer: management of skeletal complications. An official EAU satellite symposium of XIXth congress of the European Association of Urology Vienna 2004; Abstract 24 March 2004, 16-17
36. Kymälä T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I: Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain – a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 939-942
37. Lipton A, Zheng M, Seaman J: Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003 Sep 1; 98(5): 962-969
38. Lipton, A., Small, E., Saad, F. et al.: The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer. Invest.*, 2002, 20 (Suppl 2), s. 45 – 54.
39. Major PP, Cook R: Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (6 Suppl 1): S10-8
40. Major PP, Lortholary A, Hon J et al: 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: 558-567
41. Montague R, Hart CA, Georgie NJ, Ramani VAC, Brown MD, Clarke NW: Differential inhibition of invasion and proliferation by bisphosphonates: anti-metastatic potential of zoledronic acid in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46: 389-402
42. Morote J, Martinez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G, Reventós J: Osteoporosis during continuous androgen deprivation: Influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 2004; 44: 661-665
43. National Cancer Institute. US Estimated Prevalence Counts on 1/1/2000. Available at [http://canques.seer.cancer.gov/cgi-bin/cq\\_submit?dir=prev](http://canques.seer.cancer.gov/cgi-bin/cq_submit?dir=prev) 2000&d
44. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI: Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007
45. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman W a kol: Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 1724-8
46. Olson KB, Pienta KJ: Pain management in patients with advanced prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 1537-1549
47. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Grahem J, Adams S et al: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604
48. Perry CM, Figgitt DP: Zoledronic acid. A review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs* 2004; 64: 1197-1211
49. Dvořáček J, Šafařík L, Vachalovský V: Nádory prostaty, 1035-1140, In *Dvořáček J, Urologie*, Praha, ISV, 1998, II. díl
50. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, Kaminski M, Simone J, Seman J, Chen BL, Coleman RE: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastase in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 1: 36-43
51. Rosen LS, Gordon DH, Tchekmedyian S: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastase in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150-3157
52. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM a kol: Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ*, 327: 463-469, 2003.
53. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone – refractory metastatic prostate carcinoma. *Jour of the National Cancer Institute* 2002; 94: 1458-1468
54. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin J, Vinholes J, Goas JA, Chen BL, Seman J: Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *American Urological Association Annual Meeting* 2003 (poster).
55. Saad F, Schulman CC: Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 26-34
56. Saad F: Recent advances in the treatment of metastatic prostate cancer. Genitourinary cancer: management of skeletal complications. An official EAU satellite symposium of XIXth congress of the European Association of Urology Vienna 2004; Abstract 24 March 2004, 10-11
57. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA a kol: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-955
58. Smith MR: Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003; 20: 175-183
59. Vyskočil V, Kutílek Š: Bisfosfonáty u metabolických onemocnění skeletu. *Remedia* 2004; 14: 75-80