

SOUČASNÁ LÉČBA KOSTNÍCH METASTÁZ

MUDr. Martina Poršová¹, MUDr. Jaroslav Porš², MUDr. Ivan Kolombo, FEBU³, MUDr. Richard Pabišta¹

¹Urologické oddělení Oblastní nemocnice, Mladá Boleslav

²Urologická ambulance Městská nemocnice, Turnov

³Centrum robotické chirurgie a urologie Nemocnice Na Homolce, Praha

Urologické nádory tvoří v některých zemích téměř polovinu maligních tumorů u mužů. Karcinom prostaty představuje celou jednu třetinu nově diagnostikovaných nedermatologických malignit u mužů v některých státech Evropy a Severní Ameriky. Nepříznivé trendy ve zvyšujícím se výskytu lze pozorovat i u karcinomu ledviny a močového měchýře. Pro urologické malignity je typický sklon k častému metastazování do kostí. Kostní metastázy jsou nejčastějším projevem pokročilého karcinomu prostaty. Klinicky se projevují bolestí, patologickou zlomeninou, míšní kompresí, neefektivní hematopoézou nebo hyperkalcemií. Skeletové komplikace vedou u onkologicky nemocných nejen k výraznému zhoršení kvality života, ale představují i jeho přímé ohrožení. Také vlastní protinádorová léčba přispívá k demineralizaci skeletu, a tím zvyšuje riziko vzniku kostních komplikací. Medikamentózní i chirurgická kastrace napomáhají rozvoji osteoporózy, která však je zatím z ne zcela jasných důvodů vyjádřena u řady nemocných ještě před zahájením léčby. Cílem léčby kostních metastáz je snížení bolesti, zachování funkční nezávislosti pacienta, zlepšení kvality života, oddálení vzniku i prevence skeletových komplikací a jejich recidiv. Léčba kostních metastáz je multidisciplinární. V redukci kostní bolesti mají své indikace analgetika, radioizotopy, zevní radioterapie, ortopedické a chirurgické operace i bisfosfonáty. Bisfosfonáty navíc výrazně snižují riziko skeletových komplikací a prodlužují interval do jejich vzniku – redukují vznik fraktur, potřebu radioterapie a ortopedické léčby. Možnosti použití bisfosfonátů k prevenci a oddálení kostních metastáz u nemocných s časnou formou karcinomu prostaty jsou zkoumány. Intravenózní aplikace zoledronátu je novým zlatým standardem v prevenci a léčbě skeletových komplikací v uroonkologii.

Klíčová slova: karcinom prostaty, karcinom ledviny, karcinom močového měchýře, kostní metastázy, skeletové komplikace, analgetika, zevní radioterapie, radioizotopy, bisfosfonáty, zoledronát.

ACTUAL MEDICATION OF THE BONE METASTASE

The genitourinary cancers account in some countries for almost one half of all malignancies in men. Prostate cancer is responsible for one third of newly diagnosed noncutaneous malignancies in men in some states of Europe and North America. Similar tendencies can be found in renal and bladder cancers. The genitourinary cancers commonly metastasize to bone. The most frequent manifestation of the advanced prostate cancer is bone metastase. Common clinical manifestations of bone metastases include pain, fracture, spinal cord compression, ineffective hematopoiesis and hyperkalcemia. Skeletal complications increase both morbidity and mortality. Also the treatment itself supports the demineralization of the skeleton and so the risk of skeletal complications is again increased. Medicamentous and surgical castration also help to develop osteoporosis, that can be found in some patients already before the treatment. Aims of the treatment of the bone metastases include reduction of pain, saving of functional independence, improvement of quality of life, putting off and prevention of skeletal related events. The treatment of bone metastases is multidisciplinary. Analgetics, radiofarmacs, external beam radiation therapy, ortopedical and surgical treatment and bisphosphonates have their indications in reduction of bone pain. Bisphosphonates reduce the risk of skeletal complications and extend the interval till their appearance – reduce fractures, need of radiotherapy and ortopedical surgery. There are also investigated possibilities of use of bisphosphonates in prevention of bone metastases at the patients with the early form of prostate cancer. Intravenous application of zoledronic acid is a new gold standard of prevention and treatment of skeletal complications in urooncology.

Key words: prostate cancer, renal cancer, bladder cancer, bone metastasis, skeletal complications, analgesic therapy, external beam radiation therapy, systemic radioisotope therapy, bisphosphonates, zoledronic acid.

Urolog. pro Praxi, 2007; 8(6): 272–280

Úvod

Kosti jsou predilekčním místem metastáz mnoha solidních nádorů a mnohočetného myelomu.

Až 80 % pacientů s kostními metastázami jsou nemocní s karcinomem prsu a prostaty. Zároveň u nemocných s pokročilým karcinomem prsu a prostaty dochází k vývinu kostního postižení přibližně v 65 až 75 procentech. S vysokým výskytem kostních metastáz se setkáváme i u jiných solidních nádorů, jako například nemalobuněčného karcinomu plic nebo nádorů ledvin (44). Tabulka ukazuje incidenci kostních metastáz u nejčastějších malignit (21).

Typ metastáz – mohou být osteoblastické, osteoklastické nebo smíšené – závisí na primárním

nádoru; pro karcinom prostaty jsou charakteristické léze osteoblastické, mohou se vyskytovat i formy smíšené. Oba typy metastáz jsou spojeny se zvýšenou kostní resorpcí.

U osteoblastických kostních metastáz secerňují nádorové buňky jak faktory aktivující osteoblasty, tak i faktory aktivující osteoklasty. Aktivované osteoblasty vytvářejí novou kostní hmotu

Tabulka 1. Incidence kostních metastáz u častých malignit (21)

Onemocnění	5letá celosvětová prevalence (v tisících)	incidence kostních metastáz (v %)	medián přežití (v měsících)
mnohočetný myelom	144	70–95	6–54
karcinom prsu	3860	65–75	19–25
karcinom prostaty	1555	65–75	12–53
karcinom štítné žlázy	475	60	48
karcinom plic	1394	30–40	9–12
karcinom ledviny	480	20–25	12
melanom	533	14–45	6

v oblastech, kde dosud nedochází k resorpci, zatímco osteoklasty resorbují kost v jiných oblastech a secernují další růstový faktor. Osteolýza je důležitou složkou osteoblastického kostního onemocnění (48).

Skeletové komplikace

Pacienti s karcinomem prostaty i dalšími nádory, které často metastazují do kostí, jsou ohroženi vznikem tzv. *skeletových komplikací*.

Mezi skeletové komplikace (skeletal related events – SRE) patří patologická zlomenina, nutnost ozáření bolestivé kostní metastázy nebo chirurgického výkonu na kosti, syndrom míšní komprese a vznik hyperkalcemie při metastatickém poškození skeletu (48).

Riziko jejich vzniku vyplývá z následujících skutečností: řada pacientů má ne ze zcela jasných důvodů sníženou kostní densitu již v době stanovení diagnózy maligního onemocnění (51); vlastní protinádorová léčba (medikamentózní a chirurgická kastrace, ale i kurativní aktinoterapie pro karcinom prostaty a močového měchýře, bilaterální adnexotomie při radikální cystektomii pro infiltrující karcinom močového měchýře u žen) indukuje ztrátu kostní hmoty a přispívá k rozvoji osteoporózy (20, 21, 23, 24) (graf 1, 2); vlastní metastatické poškození skeletu vede k rozvoji hormonálně-metabolických procesů, které ve svém důsledku zvyšují fragilitu skeletu (tzv. bone hunger syndrom – „syndrom kostního hladu“, hyperparatyroidismus).

Skeletové komplikace mají velmi závažné následky – nejenom, že výrazně zhoršují kvalitu života onkologických pacientů – způsobují bolesti a ztrátu jejich soběstačnosti, ale především statisticky významně zkracují dobu přežití těchto nemocných (55).

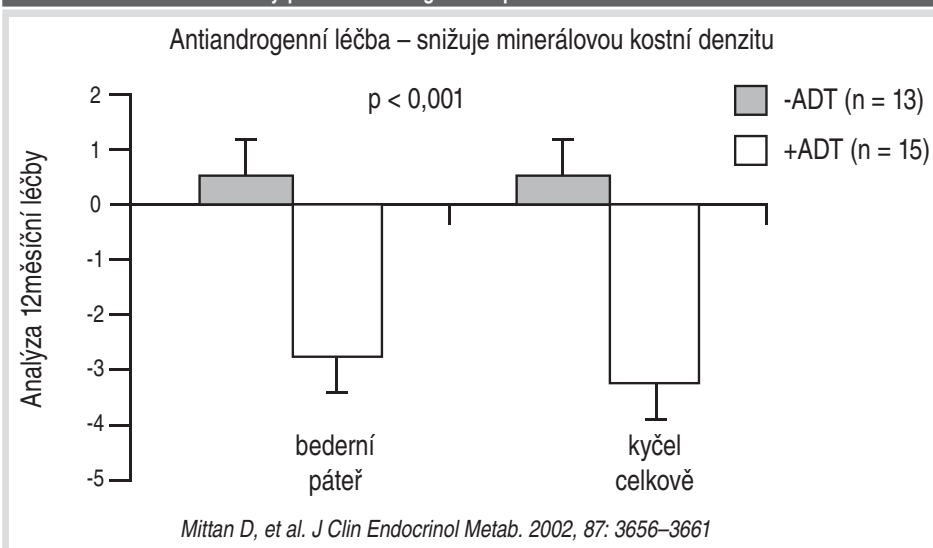
Důsledky kostních metastáz a jejich léčba

Cílem léčby kostních metastáz je snížení bolesti, zachování funkční nezávislosti a zlepšení kvality života pacientů, oddálení vzniku skeletových komplikací a jejich prevence (48). Léčba kostních metastáz je multidisciplinární (18). Možnosti léčby i její cíle shrnuje tabulka 3.

Patologické zlomeniny

Podle současných údajů se vyskytují patologické zlomeniny až u 33 % hormonálně independentních karcinomů prostaty. Ve dvou třetinách jsou poškozeny obratle a ve zbylých případech se jedná o zlomeniny dlouhých kostí (11). Přitom platí, že patologické zlomeniny u pacientů s karcinomem prostaty metastazujícím do kostí významně zkracují délku jejich přežívání (graf 4) (55).

Graf 1. Snížení kostní density po roční androgenní deprivaci



Tabulka 2. Kostní komplikace (SRE) a jejich důsledky (49)

Patologická fraktura	Prodoužené hojení
	chirurgická fixace, protetická úprava
	zvýšená mortalita spojená s frakturou
radioterapie	denní návštěvy v nemocnici, hospitalizace
	myelosuprese
chirurgie	hospitalizace
	zvýšená mortalita
komprese míchy	bolest
	paraparéza, paraplegie
	potřeba narkotik
hyperkalcémie	srdeční selhání

Komprese míchy

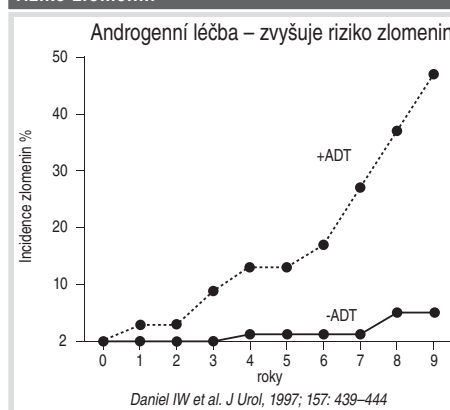
Karcinom prostaty je nejčastější nádorovou příčinou komprese míchy (56). Incidence této skeletové komplikace se u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem pohybuje mezi 10 a 17 procenty (56). Největší nebezpečí hrozí v oblasti hrudní páteře (56–72 %), kde je páteřní kanál nejužší (39). Na druhém místě je poškozena bederní páteř (18–36 %) a nejméně často se míšní komprese vyskytuje v krční oblasti (3–14 %) (25).

Mezi první příznaky míšní komprese patří asymetrická slabost dolních končetin, změny citlivosti, poruchy chůze a poruchy sfinkterů, a také velmi často bolesti v zádech. Pokud není včas zahájena léčba, stav dále progreduje až k paraparéze, ztrátě citlivosti pod úroveň léze i ke ztrátě funkce sfinkterů. Jsou ale i situace, kdy se paraplegie vyvine rychle bez předchozích varovných příznaků (28).

Diagnosticky poskytuje orientační představu o místě a rozsahu poškození rentgenový snímek, přesnějším vyšetřením je CT a NMR páteře, event. myelografie. O důsledcích kostního poškození nás informuje podrobné neurologické vyšetření.

Terapeuticky je doporučena léčba vysokými dávkami kortikosteroidů (dexamethazon), androgen-

Graf 2. Androgenní deprivací léčba zvyšuje riziko zlomenin



ní deprivace (pokud ještě nebyla použita), lokální radioterapie (8, 28, 45, 66) a chirurgická dekomprese. Podávání kortikosteroidů musíme zahájit co nejrychleji, vysoké dávky mají smysl první 3–4 dny, poté léčbu rychle snižujeme (28).

Hyperkalcémie

Hyperkalcémie není u karcinomu prostaty tak častým jevem jako u karcinomu prsu, vyskytuje se u 1–5 % pacientů (28).

Bolest

U pacientů s metastatickým poškozením skeletu bývá bolest pravidlem. Jejím průvodním jevem je menší či větší pohybové omezení, úzkost, strach a deprese.

Z patogenetického hlediska je bolest při generalizaci metastatického procesu do skeletu obvykle kombinací deaferentační a somatické bolesti (37). Deaferentační bolest (neurogení) je bolest vznikající při poškození periferního, event. centrálního nervstva nádorem. Somatická bolest vzniká drážděním nebo senzibilizací specifických receptorů, které může nemocný zpravidla přesně lokalizovat a které jsou drážděny většinou mechanicky.

Tabulka 3. Současné terapeutické možnosti při skeletovém postižení u karcinomu prostaty a u dalších malignit (18)

Analgetika	Zmírnění bolesti
Chirurgie	Ortopedická intervence v místě patologických fraktur
	Úprava neurologických komplikací z míšní komprese
	Stabilizace páteře
Radioterapie	Zmírnění bolesti
	Zmírnění neurologických komplikací z míšní komprese
Radioizotopy	Zmírnění bolesti
Bisfosfonáty	Snížení výskytu dalších SRE
	Zmírnění bolesti a potřeby analgetik
	Redukce hyperkalcemie

Při paliativní analgetické terapii *kombinujeme léčbu symptomatickou (oslabení vnímání bolestivého stimulu bez ovlivnění prvotní příčiny) a léčbu primární (úleva od bolesti odstraněním nebo zmenšením metastázy vyvolávající bolest nebo inhibicí jejího růstu) (53).*

Symptomatická léčba bolesti je prováděna dle stupně bolesti různými typy analgetik. Primární léčba bolesti pak pomocí paliativního neurochirurgického výkonu (dekomprese), ablativní chirurgie (orchiektomie u karcinomu prostaty), chemoterapie (především u chemosenzitivních nádorů), radioterapie (zmenšení tumoru a tím odstranění tlaku), hormonální terapie a terapie pomocí terapeutik ovlivňujících aktivitu osteoklastů (bisfosfonáty) (53).

Analgetika

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. První volbou v symptomatické léčbě kostní bolesti při metastatickém postižení skeletu jsou analgetika (2, 71). Nasazujeme je postupně podle síly jejich účinku. Schematicky tento přístup znázorňuje *třístupňový analgetický „žebříček“ Světové zdravotnické organizace (26).*

Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje začít u pacientů s mírnými bolestmi nasazením neopioidních analgetik jakými jsou např. paracetamol, ibuprofen, diclofenac, indometacin, naproxen nebo nimesulid. V léčbě středně silné bolesti je indikováno podávání slabých opioidů (kodein, dihydrokodein, tramadol), které můžeme s výhodou kombinovat s neopioidními analgetiky. Při přetrvávajících, středních nebo silných bolestech je nutné podat silné opioidy a později jejich vyšší dávky. Lze zvolit morfin, hydromorfon, fentanyl, buprenorfin nebo oxykodon. Možná je opět jejich kombinace s neopioidními analgetiky a koanalgetiky (71). Kombinovat slabé a silné opioidy je však zcela nevhodné (26).

Léčbu analgetiky limitují jejich vedlejší účinky, při déletrvající léčbě opioidy to jsou: zácpa, nevol-

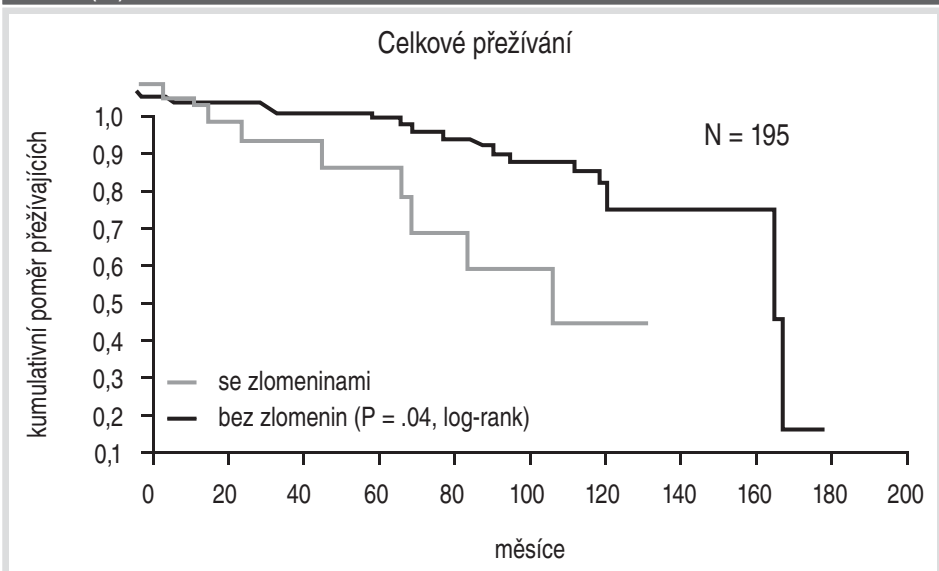
Obrázek 1. Patologická kominutivní dislokovaná zlomenina proximální části pravého bérce u nemocné s pokročilým karcinomem močového měchýře



Obrázek 2. Operační stabilizace zlomeniny provedena zajištěním tibiálním hřebem



Graf 3. Vliv patologických zlomenin na přežívání nemocných s karcinomem prostaty metastazujícím do kostí (55)



Graf 4. Analgetický žebříček WHO (26)

1. stupeň – mírná bolest	2. stupeň – středně silná bolest	3. stupeň – silná bolest
	slabé opioidy	silné opioidy
neopioidní analgetikum	+ neopioidní analgetikum	+/- neopioidní analgetikum
+/- koanalgetikum		

nost až zvracení a celkový útlum (26). Jejich dlouhodobé užívání vede k nutnosti zvyšovat dávky nebo přecházet na kontinuální aplikaci, což zvyšuje i náklady na léčbu.

Chirurgie

U 10 až 17 procent pacientů s pokročilým karcinomem prostaty můžeme očekávat míšní kompresi (56, 66).

V případech, kdy dochází k rychlému zhoršování neurologického nálezu, při jeho zhoršování během

radioterapie a u pacientů již dříve ozářených na postiženou oblast je plně indikován chirurgický výkon (28). Jeho indikace vždy závisí na řadě okolností: řídí se stupněm neurologického postižení, rozsahem obratlového poškození a stupněm stability zlomeniny (66). Dále bereme v úvahu dosavadní průběh onemocnění, předpokládaný výsledek léčby i očekávanou délku přežití (28). Efekt chirurgické léčby je pouze dočasný, proto často následuje pooperační radioterapie.

Míšní komprese představuje závažnou skeletovou komplikaci, která pacienta imobilizuje, snižuje

jeho soběstačnost a má významný negativní dopad na kvalitu jeho života. Z tohoto důvodu je vhodné míšní kompresi předcházet. Metodou k identifikaci rizikových pacientů je magnetická rezonance, pomocí které můžeme odhalit pacienty vhodné k lokální radioterapii k odvrácení hrozícího ireverzibilního neurologického postižení (6). Při nestabilitě páteře je možná včasná chirurgická léčba (66). Preventivní podávání bisfosfonátů u metastatického karcinomu prostaty snižuje riziko míšní komprese.

Patologické zlomeniny postihují nejen obratle, ale i dlouhé kosti. Tyto zlomeniny vyžadují *rychlou ortopedickou stabilizaci a fixaci nebo náhradu kloubu* (66). Pacienta tak zbavíme nejen bolesti, ale umožníme i návrat jeho mobility. Fixaci patologické zlomeniny obvykle podpoříme následnou zevní radioterapií na postižené místo, k ozáření přistupujeme 2–4 týdny po chirurgickém výkonu (28).

Oblasti, které jsou vznikem patologické zlomeniny ohroženy, je výhodnější chirurgicky stabilizovat dříve, než ke zlomenině dojde, a to ještě před radioterapií či systémovou léčbou (66).

Zevní radioterapie

Zevní radioterapie je standardní paliativní léčba symptomatických kostních metastáz maligních tumorů všech typů (59, 72). Může být aplikována lokálně nebo v případě rozsáhlejšího skeletálního postižení plošně jako tzv. polotělové ozáření (hemi-body irradiation – HBI) (33).

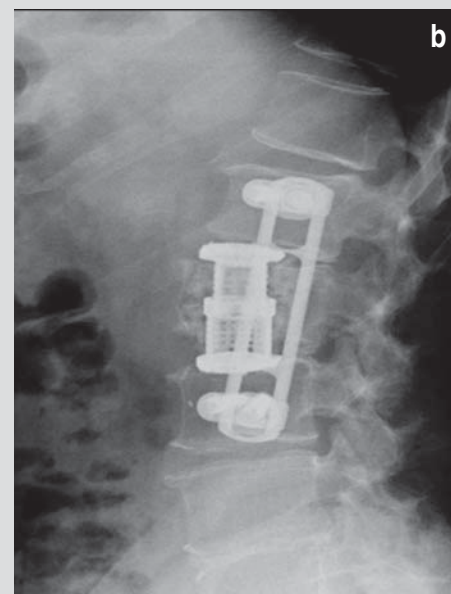
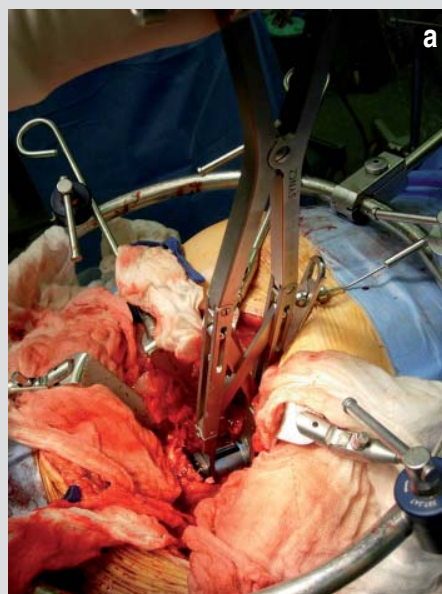
Ozařování působí na nádorové buňky cytotoxicky a pravděpodobně také inhibuje humórní faktory, které způsobují bolest (65). K redukci bolesti dochází u 60–90 % takto léčených kostních metastáz. Velikost dávky se v různých oblastech liší; typický *evropský léčebný režim* zahrnuje 8 Gy v jedné frakci nebo 4 Gy v šesti frakcích, severoamerické schéma pak celkovou dávku 30 Gy, podanou v deseti sezeních po 3 Gy (67).

Parciální odpověď se dostaví bez ohledu na použité dávkové schéma u 90 % pacientů, kompletní u 40 % léčených (31). Jednorázová léčba má stejný efekt jako aplikace více dávek. Na druhou stranu je počet pacientů, kteří vyžadují další léčbu, větší ve skupině s touto „single-shot“ terapií.

Zevní radioterapie může snížit bolesti kostí během 48 hodin od začátku léčby a je nejúčinnější u solitárních metastáz. To umožňuje podat maximální dávku do oblasti léze. Pokud se jedná o mnohočetné postižení skeletu, pak velikost dávky limitují vedlejší účinky, především suprese kostní dřeně.

Tzv. polotělové ozáření (hemi-body irradiation) se podává pacientům s rozsáhlým kostním postižením a bolestmi. Odpověď se dostaví během 3–8 dnů u 91 % pacientů, u 45 % pacientů je odpověď kompletní (28). Tato forma radioterapie má již vel-

Obrázek 3. a) Náhrada obratlového těla (náhrada Synex®) b) Metastatické postižení skeletu karcinomem prostaty – provedení somatektomie a stabilizace osteosyntézou v rozsahu obratlových těl L1–3



kou toxicitu, může se objevit alopecie a posrtační pneumonie (při ozařování horní části) těla, dalšími nežádoucími účinky jsou nauzea, zvracení a průjem (pokud je ozařována spodní polovina těla). Myelosuprese postihuje především nemocné, kterým ozařujeme celé tělo (57). Vzhledem k možným významným vedlejším účinkům při tomto typu ozařování je nutné pacienty vybírat individuálně. Stejně tak je nutné individuálně zhodnotit velikost aplikované dávky event. kombinaci s lokální radioterapií. U nemocných s očekávaným delším přežitím volíme vyšší dávky, při špatné prognóze aplikujeme dávku nižší, která s sebou nepřináší tolik nežádoucích účinků (28).

Míšní komprese je akutní stav, který vyžaduje urgentní radioterapii event. radioterapie v kombinaci s chirurgickou dekompresí k odvrácení ireverzibilního postižení (28). Velikost dávky závisí na prognóze pacienta a jeho celkovém stavu, nejčastěji je to ložisková dávka 30 Gy aplikovaná v deseti frakcích, cílový objem zahrnuje minimálně 3 obratle. Pokud je známá horní i dolní hranice nádoru, mělo by ozařovací pole přesahovat obě tyto hranice alespoň o 5 cm. K ozařování je třeba použít megavoltážní radioterapii tj. kobalt nebo lineární urychlovač (28).

Radioizotopy (systémová radioterapie)

Metodou volby při léčbě kostní bolesti je i aplikace radionuklidů (beta zářičů) (53). V současné době jsou terapeuticky používány následující radionuklidy – Sr-chlorid (89Sr, Metastron), 186Re-HEDP a samarium-EDTMP (etylenediamintetrametylenfosfonát) (153Sm). Mnoho let dříve používaný 32P-ortofosfát je v současné době používán pouze v přís-

ných indikacích vzhledem k vysoké hematotoxicitě (53). Systémová radioterapie je vhodnou metodou u pacientů s rozsáhlým kostním postižením, zevní radioterapie je metodou volby u solitárních kostních metastáz (u polotělového ozáření nad účinností často převažují vážné nežádoucí účinky – gastrointestinální, myelosuprese).

Použití stroncium (89stroncium) v léčbě bolesti při kostních metastázách bylo poprvé popsáno Pecherem v roce 1942 (58). Stroncium patří mezi beta zářiče, pro které je charakteristická malá hloubka penetrace záření (66). Díky této vlastnosti (penetrace 8 mm) může být stroncium aplikováno ambulantně a pacient při tom neohrožuje své okolí (28).

Hlavní fyzikální charakteristiky stroncium i ostatních radiofarmak jsou uvedeny v tabulce 4.

Stroncium a ostatní radioizotopy podáváme intravenózně, aplikace je snadná a nevyžaduje žádné speciální nákladné zařízení, proto mohou podávat tato radiofarmaka i menší nemocnice a ambulantní centra (66). Stroncium se chemicky podobá kalcium, a tak i v organismu sleduje stejnou metabolickou dráhu jako vápník. Vychytává se v místech s vysokým kostním metabolismem, především tedy v kostních metastázách a v menší míře i ve zdravé kostní tkáni. Studie prokázaly rychlý přechod Sr z vaskulárního do kostního kompartmentu. Téměř 70 % stroncium se zachycuje v kostech, zbývající část je z těla vyloučena močí (asi 80 %) a žlučí (asi 20 %) gastrointestinálním traktem. Množství zadržného Sr závisí na míře metastatického kostního postižení (čím je větší, tím více Sr se v těle zadržuje). Za 90 dnů od aplikace klesá množství Sr zadržného v kostech z původních 88 % (se signifikantním vlivem na kostní metastázy) na 11 % (s minimálním vlivem). Biologický poločas

Sr se vzájemně liší v ložiskách kostních metastáz a v normální kostní tkáni. V normální kosti je biologický poločas přibližně 14 dnů, v oblasti metastáz více než 50 dnů. Koncentrace Sr v *místech metastáz je asi 5–10krát vyšší* než v ostatní kostní tkáni a dávka záření dosahuje v místě metastáz průměrně 20–24 Gy (12, 13, 14, 16).

Hlavním nežádoucím efektem léčby je dočasná hematologická toxicita (myelosuprese) (28).

U 10–20 % pacientů dochází k přechodnému zintenzivnění bolesti (flare phenomenon – fenomén vzplanutí) několik dní po podání, bolesti jsou obvykle jen přechodné a značí obvykle dobrou odpověď na aplikaci stroncia (66). Léčba stronciem je vhodná pro ambulantní aplikaci s *potlačením bolesti u 60–80 % pacientů, efekt nastupuje za 2–3 týdny od zahájení léčby s maximálním účinkem za 6 týdnů* (28).

Sr indikujeme u pacientů s difúzním metastatickým kostním postižením, není však indikováno u pacientů v terminálním stavu s předpokládaným přežitím kratším než 3 měsíce a u pacientů s DIC (41).

Pokud léčba přinese efekt, pak ji můžeme i několikrát zopakovat. Intervaly mezi jednotlivými aplikacemi by při tom měly být alespoň tříměsíční (28).

U pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty a těžkou kostní bolestí je při kombinované léčbě Sr a doxorubicinem střední doba přežití 28 měsíců ve srovnání se 17měsíčním přežitím u pacientů léčených pouze doxorubicinem (69).

Samarium 153 emituje *beta i gama záření*. Do rutinní klinické praxe bylo zavedeno v roce 1997 (35). Po intravenózní aplikaci se rychle vychytává v *osteoblastických kostních metastázách*. Část, která zůstává v plazmě, je rychle vyloučena do moči a exkrece je ukončena za 6 hodin od aplikace radiofarmaka. Čím větší je metastatické postižení kostí, tím více radiofarmaka zůstává v kostním kompartmentu (66).

Samarium využíváme v paliativní analgetické léčbě metastatického procesu ve skeletu, a to především u pacientů s *karcinomem prostaty, prsu, plic* atd. (53). Efekt v poklesu bolesti po aplikaci Sm se pohybuje mezi 55 až 80 procenty (22, 60).

Vzhledem k emisi gama záření můžeme provést kontrolní *scintigrafické zobrazení* pomocí gama kamery a monitorovat tak místa vazby radiofarmaka v ložiskách kostních metastáz (53).

Terapeutický efekt se dostaví do týdne od aplikace, délka trvání účinku je individuální a pohybuje se kolem 4 až 35 týdnů. Přípravek se může podávat opakovaně, interval mezi jednotlivými aplikacemi by měl být minimálně 2 měsíce (53).

Podle prospektivní studie paliativní analgetické terapie pomocí samaria injikovaného u 138 pacientů s karcinomem prostaty a generalizací

Tabulka 4. Radiofarmaka užívaná v léčbě kostní bolesti (upraveno podle 53)

radiofarmakum	fyzikální poločas (dny)	energie beta záření (maximum, MeV)	gama energie nebo keV (%)
186Re fosfonát	3,7	1,07	137 (9)
153Sm fosfonát	1,93	0,81	103 (29)
32P	14,3	1,71	–
89Sr chlorid	50,5	1,46	–

Tabulka 5. Kritéria pro výběr pacientů vhodných pro systémovou radioterapii (42)

Indikace léčby:
bolesti kostí neodpovídající na podání analgetik
pozitivní nález na scintigrafii skeletu: ložiska zvýšeného zachytu radiofarmaka musí korelovat s ložisky bolesti
parametry krevního obrazu: Hb > 90 g/l, leukocyty > 4×10 ⁹ /l, trombocyty > 100×10 ⁹ /l
renální funkce: urea < 22 mmol/l, kreatinin < 200 mmol/l
Absolutní kontraindikace:
těhotenství
akutní míšní komprese
akutní nebo chronické renální selhání: glomerulární filtrace < 30 ml/min
Cave!
u pacientů s močovou inkontinencí je nutné před aplikací zavést močový katétr
řešení hydronefrózy nebo subvezikální obstrukce – založení uretrálního stentu, katetrizace před léčbou

metastatického procesu do skeletu bylo zaznamenáno výrazné zlepšení mobility a zejména snížení intenzity bolesti při poklesu analgetických dávek. Tyto parametry svědčí pro zlepšení kvality života nemocných (53).

U 10 % pacientů se dostaví za 48 hodin po aplikaci fenomén vzplanutí, kdy se kostní bolest zintenzivní (66). Samarium je kontraindikováno u pacientů s přecitlivělostí na fosfonátové komplexy. Nemělo by být podáváno ve stejný den jako intravenózní bisfosfonáty, a to z toho důvodu, že s nimi soutěží o stejné vazebné místo na hydroxyapatitových krystalech v místech, kde dochází k tvorbě nové kostní tkáně (66). Další kontraindikací podání je samozřejmě významná erytrocypenie, leukopenie nebo trombocytopenie.

Nejsou žádné důkazy, že by systémová radioterapie zvyšovala toxicitu současně probíhající chemoterapie (42).

Pro vlastní systémovou radioterapii je důležitý správný výběr pacienta. Nejprve je potřeba porovnat, zda např. u pacienta s karcinomem prostaty ložiska zvýšené osteoblastické aktivity při scintigrafii skeletu korelují s místy, kam pacient bolesti lokalizuje. Bolesti, které vznikají při zhroucení obratle, útlaku nervových kořenů, zlomeninách nebo bolesti viscerální totíž na systémovou radioterapii neodpovídají (42).

Cílem léčby radioizotopy je *úleva od bolesti, zlepšení kvality života, zlepšení mobility pacientů, redukce potřebné dávky opioidů, radioterapie a chemoterapie a zlepšené přežívání pacientů* (66).

Hormonální léčba a chemoterapie

Hormonální léčba je efektivní u nemocných s karcinomem prostaty a prsu. Antiandrogeny, estrogeny a orchiektomie mohou dramaticky snížit bolesti kostí u pacientů s karcinomem prostaty již během 24 hodin (68). Bolesti se však u pacientů s antiandro-

genní terapií vrací, pokud nádor vyvine hormonální nezávislost. Chemoterapie zmenšuje objem nádorové masy a redukuje bolesti kostí u většiny nádorů. Karcinom prostaty je obecně velmi málo citlivý na chemoterapii, která se proto podává prakticky výlučně ve stádiu hormonální rezistence. K redukci bolesti dochází obvykle během 2 týdnů u 20 až 80 procent pacientů, odpověď trvá několik měsíců. Bohužel u pacientů časem vzniká rezistence. Pro chemoterapii je navíc typická významná toxicita – hlavně myelosuprese (46, 68).

Při hormonální terapii nebo chemoterapii dochází k ústupu bolesti až u 70 % pacientů s karcinomem prostaty (43, 46, 68). Bohužel však platí, že antiandrogenní a hormonální terapie je mnohem účinnější v regresi primárního postižení nebo metastáz do měkkých tkání než u skeletových metastáz (30, 64).

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty (BF) jsou syntetická analoga přirozeného regulátoru kostního metabolismu, pyrofosfátu, který se nachází v kostní matrix. Primárním farmakodynamickým účinkem všech bisfosfonátů je útlum kostní resorpce. BF inhibují maturaci osteoklastů, indukují v nich apoptózu, snižují tak počet aktivních osteoklastů; zároveň redukcí produkce kost resorbujících cytokinů a růstových faktorů přerušují bludný kruh kostní destrukce (28).

Rozeznáváme bisfosfonáty první generace (etidronát, klodronát), které tvoří cytotoxické metabolity v osteoklastech nebo inhibují tyrozinofosfatázy. Charakteristickou vlastností této generace bisfosfonátů je *nepřítomnost dusíku* v jejich molekule. Druhá skupina látek, které *obsahují ve své molekule dusík* (zoledronát, pamidronát, ibandronát), má výrazně vyšší klinickou účinnost. Inhibici specifického enzymu farnesylidofosfátsyntázy v osteoklastech dochází

k interferenci lipidů s regulačními bílkovinami, které způsobují inaktivaci osteoklastů (48).

Bisfosfonáty výrazně snižují riziko vzniku skeletových komplikací; prodlužují dobu do vzniku první kostní komplikace, pokud byly nasazeny ihned po stanovení diagnózy kostních metastáz, snižují riziko vzniku kostních fraktur, potřebu radioterapie i ortopedické léčby a riziko hyperkalcemie (61).

Pro podání bisfosfonátů v klinice existuje několik doporučení: (9) ASCO 2000 a 2003 a guidelines Berensona z roku 2005. V těchto doporučeních je zdůrazňováno podání bisfosfonátů co nejdříve po radiografickém průkazu kostní destrukce. Současná klinická praxe u nás bývá těmto doporučením často vzdálená.

Již bisfosfonáty první generace prokázaly vliv na snížení kostní bolesti, zlepšení mobility a kvality života onkologicky nemocných (29, 40). Teprve zoledronát však snižuje oproti placebu statisticky významně riziko vzniku SRE o 36% již po prvním roce léčby (62) a prodlužuje dobu do vzniku první SRE o 6 měsíců.

Podle výsledků randomizované, placebem kontrolované studie snižuje kyselina zoledronová u pacientů kostní bolesti až o 11% oproti kontrolní skupině, které bylo podáváno placebo (63).

ASCO doporučuje nasazení BF okamžitě při nálezu kostních metastáz, pokud možno ještě v době, kdy pacienti bolesti nemají. Včasné podání BF může oddálit nasazení analgetik a samozřejmě i vznik SRE.

V preklinických modelech bylo zjištěno, že dusík obsahující BF účinně inhibují progresi osteolýzy indukované různými typy nádorových buněk a současně dochází ke zmenšení kostní nádorové nálože. BF způsobují apoptózu v osteoklastech a mohou mít přímý apoptotický účinek na nádorové buňky (5, 15).

Největší cytostatický a apoptotický efekt na nádorové buňky karcinomu prostaty má právě kyselina zoledronová (27). Neudert a Wood hodnotili výsledky předklinických studií, které dokumentují přímý protinádorový účinek bisfosfonátů, inhibici adheze nádorových buněk a angiogenezi (17, 54, 70).

Zajímavé výsledky přinesly studie, které prokazují aditivní nebo synergistický protinádorový účinek s řadou cytostatik jako paclitaxel, gemcitabin nebo epirubicin (34).

Mystakidou a spol. v malé studii u 40 pacientů prokázali, že adjuvantní podávání zoledronové kyseliny prodloužilo u pacientů s vysoce rizikovými solidními tumory statisticky významně beznádorový interval (52). Za 12 měsíců bylo ve skupině se zoledronátem 60% nemocných bez metastáz oproti 10% v kontrolní skupině (placebo), za 18 měsíců bylo

Tabulka 6. Indikace k zahájení léčby intravenózními bisfosfonáty (zoledronát) při karcinomu prostaty – Doporučení 3rd International Consultation on Prostate Cancer 2003 – Paříž

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 zváženo nasazení bisfosfonátů (zoledronátu)			

Tabulka 7. Porovnání registrace jednotlivých typů bisfosfonátů u maligních onemocnění na základě prokázané účinnosti léčby (největší indikační šíří má právě zoledronát) (38)

	Indikace				
	hyperkalcemie u malignit	karcinom prsu	mnohočetný myelom	karcinom prostaty	ostatní solidní nádory
zoledronová kyselina	C	C	C	C	C
pamidronát	C	C	C		
klodronát	E	E	E		
ibandronát	E	E			
C – celosvětová registrace					
E – evropská registrace					

ve skupině se zoledronátem 20% bez metastáz ve srovnání s 5% ve skupině s placebem.

Obecně lze považovat zoledronát za dostatečně bezpečný a účinný preparát. Při léčbě je nezbytné kontrolovat hladinu kreatininu, i když nebyl potvrzen rozdíl v elevaci hladiny kreatininu při léčbě zoledronátem ve srovnání s placebem u pacientů s karcinomem prostaty.

Důležité jsou tedy spíše kontroly kreatininu při podávání zoledronátu pacientům s generalizovaným karcinomem ledviny, protože u těchto pacientů byla často provedena nefrektomie (38). Především vzniku renální insuficience lze dostatečnou hydratací pacienta, pomalým podáváním léku, pravidelnými kontrolami hladiny kreatininu před podáním infuze zoledronátu a vyvarování se současnému podávání nefrotoických látek (48).

Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě zoledronátem je tzv. chřipkový syndrom (*flu-like syndrom*). Projevuje se zvýšenou teplotou a chřipkovými příznaky, které lze zmírnit podáváním např. paracetamolu nebo ibuprofenu. Můžeme se s ním setkat u 15–20% pacientů léčených zoledronátem (10). Příznaky odezní během 1–2 dnů.

Závažnějším nežádoucím účinkem je osteonekróza čelisti, jejíž výskyt se popisuje při léčbě bisfosfonáty (pamidronát, ibandronát a zoledronát) (47), a to především u pacientů s karcinomem prsu a mnohočetným myelomem. Vyvolávajícími faktory může být extrakce zubu, infekce v ústní dutině, exstóza nebo traumatizace této oblasti spolu se špatnou hygienou dutiny ústní. Za rizikové se považují také současně probíhající ozáření nebo léčba kortikoidy či cytostatiky. Zvláště u nemocných s myelomem

nebo karcinomem prsu se doporučuje ošetření ústní dutiny před zahájením léčby. Léčba osteonekrózy je konzervativní (antibiotika), jakýkoliv zásah na čelisti vede ke zhoršení nálezu. Nejednotný je názor na potřebu přerušení léčby zoledronátem při objevení se osteonekrózy čelisti. Někteří autoři léčbu přerušují, jiní v léčbě zoledronátem pokračují pokud převažuje benefit léčby nad problémy spojenými s osteonekrózou čelisti (38).

Zoledronát podáváme v patnáct minut trvající infuzi se 100 ml fyziologického roztoku nebo 5% glukózy v dávce 4 mg každé 3–4 týdny a s doplňkem kalcia 500 mg (denně) a 400 IU vitamínu D denně (Infadin 1 kapka ob den). Podání kalcia a vitamínu D představuje prevenci hypokalcemie u normokalcemických pacientů (1). Intravenózní podání má oproti perorálnímu výhodu v dobré biologické dostupnosti. Bisfosfonáty se z gastrointestinálního traktu špatně vstřebávají (biologická dostupnost 1–3%), a tím je snížena jejich účinnost (7). Navíc jsou při perorálním podání bisfosfonáty obsahující dusík špatně snášeny a způsobují nežádoucí gastrointestinální potíže (nevolnost, dyspepsie, pálení žáhy, zvracení, bolesti žaludku, průjem, mohou se však objevit i jícnové eroze a ulcerace) (1).

Všechny bisfosfonáty tvoří při vysoké koncentraci v séru nerozpustné komplexy, které mohou poškodit ledviny a podílet se na vzniku renální insuficience. To je důvod, proč mají BF definovány maximální infuzní rychlosti. Délka trvání infuze se navíc ještě prodlužuje u pacientů s renální insuficiencí (1).

BF jsou v současné době jedinou možností jak ovlivnit metastatickou kostní resorpci spíše kauzativní než paliativní cestou (48).

Z existujících bisfosfonátů se za zlatý standard v prevenci a léčbě SRE u urologických nádorů považuje kyselina zoledronová, a to pro nejvyšší rozsah účinku a možnost působení i v druhé linii léčby.

Kyselina zoledronová je jediným bisfosfonátem, který výrazně redukuje a oddaluje výskyt SRE u řady nádorových onemocnění (48). Rovněž výrazně

redukuje bolest u nemocných s kostními metastázami u karcinomu prostaty (48). Kyselina zoledronová je jediným bisfosfonátem, který zabraňuje ztrátě kostní hmoty a poklesu minerální kostní denzity navozené u pacientů s karcinomem prostaty vlastní protinádorovou léčbou (48).

Jako slibné se navíc jeví i její protinádorové působení. V preklinických studiích se prokázalo, že ky-

selina zoledronová dokáže zabránit tvorbě kostních metastáz (48).

MUDr. Martina Poršová

Urologické oddělení Klaudivianovy nemocnice
V. Klementa 147, 293 50 Mladá Boleslav
e-mail: martinaporsch@seznam.cz

Literatura

- Adam Z, Pour L, Vorlíček J, Šmardová J. Bisfosfonáty – je něco nového v této lékové skupině? Postgraduální medicína 2006; 8(4): 3–10.
- Agency for health care policy and research. Management of cancer pain: Clinical practice guidelines. AHCPR publication 94–0592. Rockville, MD: U. S. Department of Health and Human Services; 1994.
- Babjuk M, Matoušková M, Novák J. Zhoubné nádory močového měchýře. In: Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů. Praha: Galén 2003: 51–60.
- Babjuk M. Terapie infiltrujících nádorů močového měchýře. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 173–200.
- Barni S, Mandalá M, Cazzaniga M et al. Bisphosphonates and metastatic bone disease. Ann Oncol 2006; 17 (Suppl 2): 91–95.
- Bayley A, Milosevic M, Bland R et al. A prospective study of factors predicting clinically occult spinal cord compression in patients with metastatic prostate carcinoma. Cancer 2001; 92: 303–310.
- Belej K, Záfura F, Belejová M. Kostní změny u nemocných s karcinomem prostaty. In: Belej K et al. Hormonální léčba adenokarcinomu prostaty. Praha: StudiaGeo 2004: 147–159.
- Benjamin R. Neurologic complications of prostate cancer. Am Fam Physician 2002; 65 (1): 1834–1840.
- Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. The Oncologist 2005; 10: 52–62.
- Berenson JR. Safety considerations of bisphosphonate treatment. In: Bone disease in cancer. Abstracts book of the congress. Italy, Venice 24–25. 6. 2006: 24–27.
- Berutti A, Dogliotti L, Tucci M et al. Metastatic bone disease induced by prostate cancer rationale for the use of bisphosphonates. J Urol 2001; 166: 2023–2031.
- Blake GM, Gray JM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Fleming JS, Ackery DM. Strontium-89 radionuclide therapy: a dosimetric study using impulse response function analysis. Br J Radiol. 1987; 60: 685–692.
- Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. Eur J Nucl Med. 1986; 12: 447–454.
- Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Barry VB, Ackery DM. Sr-89 radionuclide therapy: dosimetry and hematological toxicity in two patients with metastasizing prostatic carcinoma. Eur J Nucl Med. 1987; 13: 41–46.
- Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in formation of bone metastases. Cancer Res 2000; 60: 2949–2954.
- Breen SL, Powe JE, Porter AT. Dose estimation strontium-89 radiotherapy of metastatic prostate cancer. J Nucl Med. 1992; 33: 1316–1323.
- Clezardin P. The antitumor potential of bisphosphonates. Semin Oncol 2002; 29 (Suppl 21): 33–42.
- Coleman RE. Efficacy of bisphosphonates. In: Bone disease in cancer. Abstracts book of the Congress. Italy, Venice 24–25. 6. 2006: 21–23.
- Coleman RE. Cochrane database syst rev 2005; 3: CD0034774.
- 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.
- Coleman RE. Skeletal complication of malignancy. Cancer 1997; 80 (suppl): 1588–1594.
- Collins C, Eary JF, Donaldson G et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. J Nucl Med 1993; 34: 1839–1844.
- Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol 1997; 157: 439–444.
- Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. Urology 2001; 58 (Suppl 2A): 101–107.
- Dobbs J, Barrett A, Ash D. Practical radiotherapy planning. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1999.
- Doležal T et al. Farmakoterapie nádorové bolesti. Remedia 2004; 14(1): 69–74.
- Dumon JC, Journé F, Kheddoudi N, Lagneaux L, Body JJ. Cytostatic and apoptotic effects of bisphosphonates on prostate cancer cells. Eur Urol 2004; 45: 521–529.
- Dvořáček et al. Nádory prostaty. Terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 225–431.
- Elomaa I, Kymälä T, Tammela T, Viitanen J, Ojelin J, Ruutu M et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. Int Urol Nephrol 1992; 24: 159–166.
- Goldenberg SL, Ruchovsky N, Gleave ME et al. Low-dose cyproteron acetate plus mini-dose diethylstilbestrol. A protocol for reversible medical castration. Urology 1996; 47: 882–884.
- Hosking PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. Cancer Surv 1988; 7: 69–86.
- Cheby EY. Prospective quality of life research in bone metastatic disease. Clin Orthop 2003; (Suppl): 289–297.
- Iversen P. Current topics in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Eur Urol 2003; 2 (Suppl): 3–8.
- Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM et al. The bisphosphonates, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. Br J Cancer 2001; 84: 1126–1134.
- Kantoff P, Saad F, Smith MR. Management of skeletal complications of prostate cancer and other genitourinary malignancies. CMP Healthcare media: Oncology publishing group 2004.
- Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galén 2005.
- Kelly J, Payne R. Cancer pain syndromes. Neurol. Clin. North Amer, 1991; 9: 937–953.
- Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletovém postižení v uroonkologii. Urolog. pro Praxi 2006; 8(5): 228–242.
- Kuban DA, EL-Mahid AM, Siegfried SV. Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of the prostate. Urology 1986; 28: 364–369.
- Kylmäla 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.
- Lee CK, Aeppli DM, Unger J et al. Strontium-89 (Metastron) for palliative treatment of bone metastases: the University of Minnesota experience. Am J Clin Oncol. 1996; 19: 102–107.
- Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. J Nucl Med 2005; 46: 38S–47S.
- Lippman ME, Lichter AS, Danford DN. Diagnosis and management of breast cancer. Philadelphia, PA: WB Saunders 1988: 569–574.
- Lipton A. Management of bone metastases in breast cancer. Curr Treat Options Oncol. 2005; 6: 161–171.
- Lovely G, Koch K, Gademann G. Metastatic epidural spinal compression: prognostic factors and results of radiotherapy. Strahlenther Oncol. 2001; 177 (12): 676–679.
- Marsoni S, Hurson S, Eisenberg M. Chemotherapy of bone metastases. In: Garrattini S, ed. Bone resorption, metastasis and diphosphonates. New York, NY: Raven Press; 1985: 181–195.
- Mechl Z, Spurný V. Možnosti farmakoterapie u pacientek s karcinomem prsu metastazujícím do kostí. Farmakoterapie 2006: 393–398.
- Mechl Z, Spurný V. Současné perspektivy podávání bisfosfonátů u pacientek s karcinomem prsu metastazujícím do kostí. In: Postavení bisfosfonátů v onkologické léčbě. 1. díl – Současné perspektivy podávání bisfosfonátů u pacientek s karcinomem prsu metastazujícím do kostí. Farmakon Press 2007: 5–21.
- Mechl Z. Paliativní léčba se zaměřením na kosti. Medical Tribune 2006, 2(17).
- Morávek P. Nádory ledvin a horních močových cest. Chirurgická terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 44–56.
- 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.
- Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Kelekis A, Galanos A, Vlahos L. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline. Med Oncol 2005; 22: 195–201.
- Nestával A, Chodacki A, Rosendorf V. Atlas samariové terapie. Agentura Pankrác s.r.o., 2002.
- Neudert M, Fischer C, Krempien B et al. Site-specific human breast cancer metastases in nude rats: model characterization and in vivo effects of ibandronate on tumor growth. Int J Cancer 2003; 107: 468–77.
- Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick M. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. J Urol 2002; 168: 1005–1007.
- Osborne J, Gentzenberh RH, Trump DL et al. Spinal cord compression in prostate cancer. J Neurol Oncol 1995; 23, 135–147.
- Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. J Nucl Med 2004; 45: 1358–1365.
- Pecher C. Biological investigations with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer. Univ Calif Publ Pharmacol. 1942; 2: 1117–1149.
- Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT et al. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999; 44: 1–18.
- Resche I, Chatal JF, Peking AP et al. A dose controlled study of 153Sm- ethylenediamine-tetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. Eur J Cancer 1997; 33: 1583–1591.
- Roodman GD. IV bisphosphonates in the treatment of bone metastases. Current status and practical recommendations for use. CME April 2006.

62. Saad F et al. Zoledronic acid in patients with hormone – refractory metastatic prostate carcinoma. Canadian urological association 59th annual meeting; 27. 6.–1. 7. 2005; Whistler, British Columbia, Canada. Presentation. Abstract 165.
63. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomised placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. J Nat Canc Inst 2002; 94: 1458–1468.
64. Sayer J, Ramirez EL, von Eschienbach AC. Retrospective review of prostate cancer patients with node metastases (abstract). J Urol 1992; 147: 52A.
65. Serafini AN. Current status of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30: 1187–1194.
66. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. J Nucl Med 2001; 42: 895–906.
67. Staniland E, Leir J. The effect of single fraction compound to multiple fractions in painful bone metastases in prostate cancer. Radiother Oncol 1992; 52: 101–109.
68. Tannock I. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? J Clin Oncol. 1985; 3: 1013–1021.
69. Tu S, Millikan RE, Mengistu B et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma: a randomised phase II trial. Lancet, 2001; 357: 336–341.
70. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonates compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 2003; 302: 1055–61.
71. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO Expert committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990.
72. Wu JS, Wong R, Johnston M et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastase. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594–605.