

MÍSTO BISFOSFONÁTŮ PŘI SKELETOVÉM POSTIŽENÍ V UROONKOLOGII

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU¹, MUDr. Jitka Kolombová², MUDr. Tomáš Vlášek³

¹Centrum robotické chirurgie a urologie, Nemocnice Na Homolce Praha

²Osteologická poradna Městské nemocnice Turnov

³Onkologické oddělení, Nemocnice Na Homolce Praha

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním onemocněním mužů. Karcinom ledviny a močového měchýře jsou další časté nádory, u kterých se setkáváme s kostním postižením. Postižení metastázami a osteoporózou, často navozenou protinádorovou léčbou, je spojeno se značným rizikem vzniku skeletových komplikací. Prevence a léčba těchto stavů zoledronátem zlepšuje kvalitu života nemocných a zamezuje či oddaluje rozvoj těchto komplikací. Zoledronát je považován za bezpečný, dobře tolerovaný a účinný preparát při prevenci a léčbě skeletového postižení v uroonkologii, a zvláště u karcinomu prostaty. Jeho intravenózní podání je novým zlatým standardem prevence a této léčby. Naše zkušenosti potvrzují dobrou toleranci a bezpečnost u uroonkologických nemocných se závažným kostním postižením.

Klíčová slova: bisfosfonáty, skeletové komplikace, karcinom prostaty, karcinom ledviny, karcinom močového měchýře.

Urolog. pro Praxi, 2006; 5: 228–242

Úvod

V řadě vyspělých zemí je výskyt urologických nádorů extrémně vysoký. Karcinom prostaty představuje celou třetinu nově diagnostikovaných nedermatologických malignit u mužů v některých státech Evropy a Severní Ameriky. Obdobně nepříznivé trendy ve zvyšujícím se výskytu lze pozorovat i u karcinomu ledviny a močového měchýře (4, 6, 52, 87). K méně často se vyskytujícím malignitám urologického původu patří v našich podmínkách karcinom penisu a varlat (27, 99). Rovněž se stále častěji se setkáváme s vícečetným nádorovým postižením (57, 70, 72, 103), což zřejmě také souvisí se stárnoucí populací v naší republice (55). **V některých zemích představují urologické nádory již téměř 50% všech maligních nádorů mužů.** U řady nemocných se setkáváme s postižením skeletu metastázami (19, 51) nebo s osteoporózou, která je mnohdy indukovaná protinádorovou léčbou (9, 30, 31, 59, 60). Přestože máme i u nás k dispozici možnost odhalovat karcinom prostaty (1, 53) pomocí vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) dříve než 15 let, stále se setkáváme s případy rozsáhlého metastatického postižení skeletu neboť se na toto onemocnění nemyslelo a hladina PSA nebyla mnoho let vyšetřena (62, 73). Na nádorové onemocnění musíme pomýšlet v diferenciální diagnostice také u řady dalších obtíží (55, 101). Kostní metastázy a riziko komplikací s nimi spojených je považováno za velmi závažné.

Úsilí zlepšit osud nemocných s kostními metastázami bylo korunováno úspěchem po zavedení kyseliny zoledronové do rutinní klinické péče o nemocné v uroonkologii a rovněž pro nemocné s řadou dalších malignit. Znamé jsou signifikantně lepší výsledky při prevenci a léčbě SRE (skelet related events) u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty pokud je v léčbě

použit zoledronát (109, 110, 111). Příkladem lze uvést lepší výsledky léčby kostních metastáz u žen s karcinomem prsu při porovnání pamidronátu a zoledronátu s lepšími výsledky u zoledronátu (Rosen LS, Gordon DH) (104). Použití zoledronátu při kostních metastázách karcinomu prsu je tedy považováno za zjevně přínosné (84). Lepší přežívání bylo zaznamenáno také u nemocných s generalizovaným karcinomem plic při léčbě zoledronátem verus placebo, kdy se jednalo o rizikové nemocné se zvýšeným kostním metabolismem a zvýšením osteomarkerů N-telopeptidu (NTX) a zvýšené hodnotě kostní alkalické fosfatázy. Obdobná situace je u myelomu, kde je delší přežívání nemocných léčených zoledronátem oproti nemocným léčeným pamidronátem v případě, že se jednalo o případy agresivnějšího onemocnění. Rizikové nemocné lze odhalit při nález vyšších hodnot kostní alkalické fosfatázy (83). Přehledný článek se zabývá novým zlatým standardem prevence a léčby kostních komplikací v uroonkologii, kterým je intravenózní aplikace kyseliny zoledronové. Problematika je přiblížena několika kazuistikami.

Epidemiologická data nejčastějších urologických nádorů

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním nedermatologickým nádorovým onemocněním na světě (34, 35, 39, 50) a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění u mužů ve Spojených státech amerických (50). Incidence a mortalita karcinomu prostaty je obecně vyšší v zemích západu než v zemích rozvojových (102). Nejhorší je situace v Evropě a na severoamerickém kontinentu. V Evropě je diagnostikováno asi 2,6 milionů nových případů karcinomu ročně (3) a karcinom pro-

staty představuje 9% úmrtí na karcinom v Evropské unii (14). Ve Švédsku je karcinom prostaty nejčastějším maligním onemocněním mužů a celkový počet dosáhl 31,5% nových případů rakoviny v roce 1999 (Cancer incidence in Sweden 2000) (22). Obdobně i v USA představuje karcinom prostaty celou jednu třetinu všech nově zjištěných maligních nádorů u mužů (50). Naplňují se odhady více než 0,5 milionu incidencí nově diagnostikovaného karcinomu prostaty celosvětově (38).

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 a rozšiřování povědomí o tomto vyšetření (42), zůstává nepříznivě vysoký podíl pokročilého onemocnění v době stanovení diagnózy. U familiárního výskytu karcinomu prostaty dochází k manifestaci onemocnění v průměru o několik let dříve (98). Je-li karcinom zjištěn ve stadiu lokalizovaného onemocnění, je možná radikální chirurgická léčba s přijatelnou morbiditou (18, 49, 56, 70), nebo aktinoterapie prostaty rovněž s přijatelnou toxicitou (28, 92). Přínosná je také brachyterapie prostaty (115) nebo kombinace hormonální léčby a aktinoterapie (97). Přibližně třetina nemocných má zjištěný lokalizovaný nádor, ale asi 40% tumorů je v době diagnózy generalizovaných (5). Nejčastějším místem lokalizace metastáz při pokročilém karcinomu je skelet a u nemocných, kteří zemřou na karcinom prostaty se kostní metastázy vyskytují téměř v 80% případů (46). Výskyt kostní zlomeniny je u nemocných s karcinomem prostaty negativním prediktorem stran dél-

ky přežití nezávislým na patologickém stadiu onemocnění (93). Kromě vlastních metastáz přispívá ke zvýšenému riziku patologických zlomenin také rozvoj metabolického postižení skeletu charakteru syndromu kostního hladu (bone hungry syndrom) při sekundární hyperparatyreóze (11) a ztráta kostní hmoty indukovaná samotnou protinádorovou terapií (25).

Karcinom močového měchýře (TCC) je druhým nejčastějším nádorem močopohlavního ústrojí a je významnou příčinou nemoci a úmrtnosti (4). Ve Spojených státech je čtvrtým nejčastějším karcinomem po prostatě, plicích a po kolorektálním karcinomu, a představuje 6,2 % všech karcinomů. V roce 2000 bylo v USA diagnostikováno celkem 53 000 nových případů TCC a muži byli postiženi 2,5krát častěji než ženy. Mezi lety 1985–2000 se počet ročně diagnostikovaných případů TCC zvyšoval o 33 %, zhruba ve stejném poměru u obou pohlaví. Nepříznivé trendy v nárůstu incidence tohoto maligního onemocnění přetrvávají (4) a vyžadují mnohdy pro svou pokročilost značně agresivní léčbu (6, 70). V roce 2002 byl ve Spojených státech TCC diagnostikován u 56 500 pacientů, a odhaduje se, že na toto onemocnění zemřelo 12 600 mužů a žen.

Také v ČR incidence TCC stoupá. Podle údajů Národního onkologického registru ČR bylo v České republice v roce 2000 hlášeno 1 398 nových onemocnění u mužů a 516 u žen. Incidence tak činila 28/100 000 mužů, respektive 9,8/100 000 žen. Nádory se vyskytují ve všech věkových skupinách s převahou okolo 60 let věku.

Karcinom ledviny (RCC) představuje ve Spojených státech asi 3 % malignit v dospělosti a je nej-malignějším onemocněním mezi urologickými karcinomy (52, 71, 87). Na rozdíl od 20 % úmrtnosti spojené s PC a TCC zemře na RCC asi 40 % postižených. Ve Spojených státech je ročně diagnostikováno asi 30 000 nových případů ročně a asi 12 000 pacientů na toto onemocnění zemře. Onemocnění se typicky manifestuje v 6.–7. deceniu s mírnou převahou v mužské populaci, kdy poměr mezi muži a ženami je asi 3:2. V USA je od roku 1970 pozorován roč-

ní nárůst incidence RCC kolem 3 % u bělochů a asi 4 % u Afroameričanů. Plošné zavedení sonografického vyšetření umožnilo zlepšit proporcionální poměr počtu lokalizovaných a pokročilých nádorů, přesto v přepočtu na populační jednotku přetrvává od roku 1980 nepříznivý nárůst mortality na pokročilý RCC. Zvyšující se mortalita RCC následuje paralelně trendy narůstající incidence. Mortalita na RCC v celosvětovém měřítku představovala 102 000 úmrtí v roce 2000. V současnosti je díky používání neinvazivních zobrazovacích technik (sonografie, CT, MRI) z důvodů vyšetřování různých nespecifických symptomových komplexů zjišťováno více než 50 % RCC incidentálně. Takto diagnostikované tumory jsou častěji omezeny na ledvinu a byl zaznamenán příznivý dopad na přežívání těchto nemocných, ačkoliv potenciální přispění způsobené délkou časové odchylky nebylo zatím definováno.

Podle údajů Národního onkologického registru ČR bylo v České republice v roce 2000 hlášeno 1 346 nových onemocnění u mužů a 943 u žen. Incidence tak činila 26,9/100 000 mužů a 17,9/100 000 u žen, a dosáhla jedné z nejvyšších hodnot na světě. Stoupající incidence je celosvětovým rysem. Zhruba třetina nemocných má v době diagnózy vytvořené metastázy. Nejčastěji jsou postiženy plíce (55–75 %), lymfatické uzliny (34–64 %), kosti (32–43 %), játra (32–41 %), nadledvina (12–19 %) a mozek (6–11 %).

Kostní metastázy a osteoporóza

Pro urologické malignity a zvláště pro karcinom prostaty je typický sklon k častému metastazování do skeletu (5, 34, 62, 74). Pro lepší představu je incidence kostních metastáz u nejčastějších malignit uvedena v tabulce 1.

Kostní metastázy jsou nejčastějším projevem pokročilého karcinomu prostaty a mohou být provázány výraznou morbiditou (62, 63, 81) a výrazně narušují kvalitu života (44). Riziko skeletových komplikací vyplývá z několika faktorů:

1. kostní denzita je často snižena již v době diagnózy maligního onemocnění (88)

2. protinádorová léčba indukuje další ztrátu kostní hmoty (25, 26, 30, 31)
3. rozvíjí se generalizované či lokalizované kostní postižení vlastními metastázami a jimi navozenými metabolickými změnami v rámci bone hunger syndromu (12).

Morbidita spojená s výskytem skeletových komplikací si mnohdy vyžádá další léčbu, která zahrnuje zevní radioterapii, nutnost provedení ortopedicko-chirurgických výkonů na skeletu ohroženém či postiženém patologickými zlomeninami, změnu protinádorové terapie a paliativní analgetickou léčbu (108). Situaci komplikuje a postižení skeletu dále prohlubuje častá koincidence s metabolickými onemocněními skeletu (61, 63, 64, 67), mezi které patří například **osteoporóza** (64). Rovněž vlastní protinádorová léčba vede k rozvoji demineralizace skeletu. Příkladem je antiandrogenní léčba u karcinomu prostaty. V současnosti je celosvětově nejčastěji zahajována androgenní deprivace v nemocných s progresí PSA po selhání předchozí léčby pro lokalizovaný karcinom prostaty, tedy po radikální prostatektomii nebo po aktinoterapii. 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 (88). V průběhu androgenní deprivace je již po aplikaci deváté dávky GnRH agonistů riziko zlomeniny téměř stejné jako po oboustranně provedené orchiektomii (112). Výskyt zlomenin v průběhu androgenní deprivace GnRH agonisty nebo nebo po orchiektomii je znázorněn v grafu (graf 1).

V průběhu androgenní deprivace je již po aplikaci deváté dávky GnRH agonistů riziko zlomeniny téměř stejné jako po oboustranně provedené orchiektomii (112).

Rovněž kurativní aktinoterapie karcinomu prostaty a močového měchýře vede ke snížení hladin testosteronu asi o 30 %. Další příčinou rozvoje osteoporózy je například provedení bilaterální adnektomie v rámci radikální cystektomie pro infiltrující

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

typ karcinomu	prevalence onemocnění USA (/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
plíce	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 (26, 90)

Tabulka 2. Relativní účinnost bisfosfonátů in vivo

typ bisfosfonátu	relativní účinnost in vivo	RI	RII	způsob aplikace
etidronát	1	OH	CH ₃	orální; intravenózní
clodronát	10	Cl	Cl	orální; intravenózní
pamidronát	100	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂	intravenózní
alendronát	700	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	orální; intravenózní
ibandronát	4000	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)	orální; intravenózní
zoledronát	10000	OH	CH ₂ -imidazol	intravenózní

karcinom močového měchýře u žen spolu s hysterektomií. 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** (11) u pokročilého karcinomu prostaty s rozvojem „**bone hunger syndromu**“ (syndromu kostního hladu). Kromě jasného zhoršení kvality života u takto postižených nemocných bylo prokázáno i signifikantně kratší přežívání těchto nemocných při rozvoji skeletální komplikace (93). Evidentní je rozdíl v přežívání mezi nemocnými u kterých došlo ke vzniku patologické zlomeniny v porovnání se skupinou bez zlomenin jak ukazuje graf (graf 2).

Kromě jasného zhoršení kvality života u nemocných s karcinomem prostaty, kde došlo ke vzniku zlomeniny, bylo prokázáno i signifikantně kratší přežívání těchto nemocných (93).

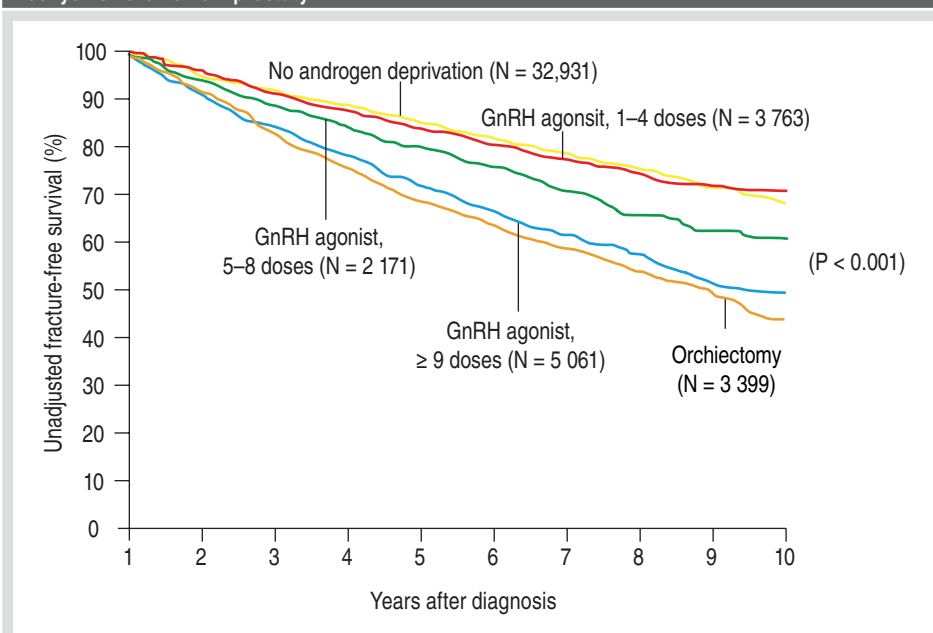
Bohužel se na tuto skutečnost ne vždy dostatečně myslí a mnohdy léčbu v českých podmínkách zahajujeme až po vzniku patologické zlomeniny. Při retrospektivním hodnocení dat ze dvou velkých pracovišť (117) u nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty léčených v letech 2001–2005 se to v České republice týkalo až 30 % nemocných jak ukazuje graf (graf 3). Vzhledem k těmto skutečnostem je vhodné mimo standardní scintigrafie skeletu vyšetřování denzitometrie skeletu – (DEXA – dual energy x-ray absorptiometry) (59, 62, 88, 93) a metabolického postižení skeletu moderními osteomarkery (9, 10, 11, 13, 58, 60, 64, 91).

Až u 30 % nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty byla léčba bisfosfonáty zahájena po vzniku patologické zlomeniny (upraveno podle 17).

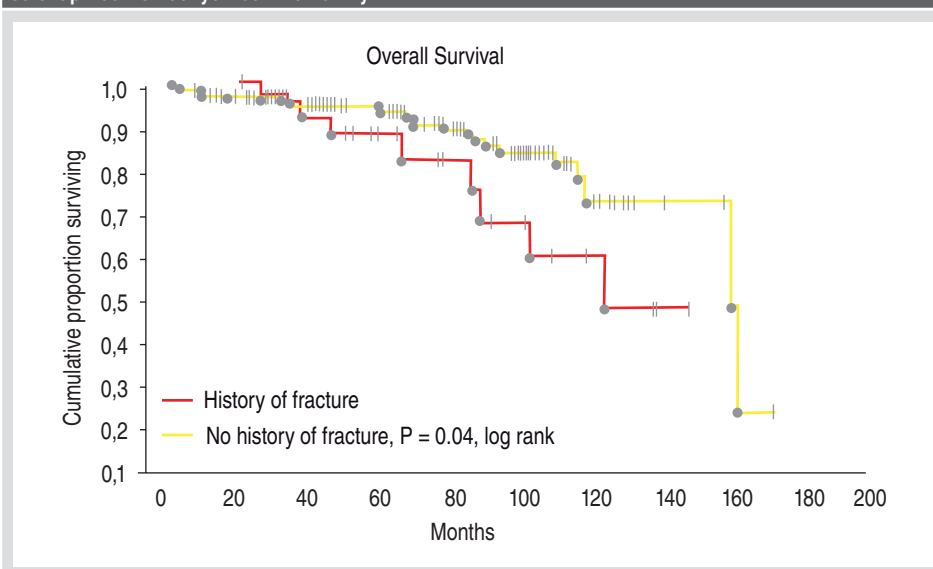
Současné terapeutické možnosti a doporučení při skeletovém postižení u karcinomu prostaty a dalších urologických malignit

Při potvrzení kostního postižení a hrozících komplikacích je plně indikována včasná 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 (48, 54,

Graf 1. Výskyt zlomenin v průběhu androgenní deprivace GnRH agonisty nebo po orchiektomii u nemocných s karcinomem prostaty



Graf 2. Srovnání přežívání nemocných s karcinomem prostaty, u kterých došlo ke vzniku zlomeniny se skupinou nemocných bez zlomeniny



64, 105, 116) a jsou vypracována léčebná schémata těchto stavů (3, 65, 110). Základem léčby pokročilého karcinomu prostaty je antiandrogenní terapie a další hormonální manipulace v režimech druhé a třetí linie (23, 45). Zevní radioterapie představuje další významný způsob léčby a může být aplikována

lokálně nebo v případě rozsáhlejšího kostního postižení plošně (tzv. „hemi-body radiation“) (45). V paliativních režimech má své místo i systémová aplikace radionuklidů ⁸⁹Stroncium (⁸⁹Sr), ¹⁸⁶Rhenium (¹⁸⁶Re) a ¹⁵³Samarium (¹⁵³Sm), kdy využití těchto paliativních postupů přináší zajištění uspokojivé kvality

Tabulka 3. Možnosti prevence a léčby skeletových komplikací (upraveno podle 76)

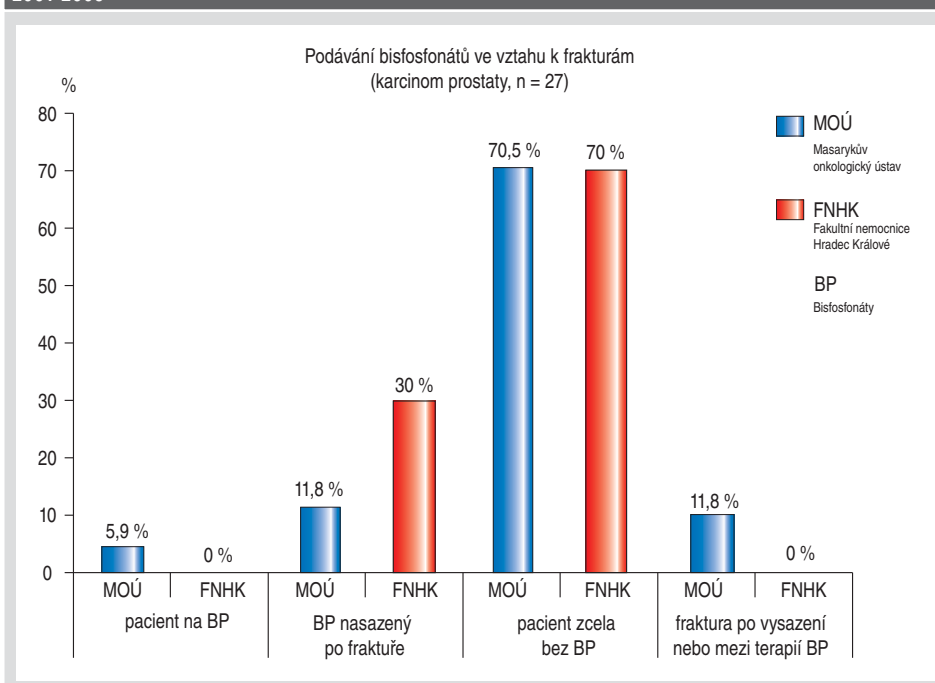
protinádorová léčba indukující ztrátu kostní hmoty	metastatické postižení skeletu
vitamin D 400–800 IU/denně	chemoterapie (mnohdy však pouze s paliativním efektem bez signifikantního prodloužení celkové délky života)
kalcium –suplementace 500–1500 mg/denně	medikamentózní či chirurgická kastrace u CaP (s užitím či bez užití antiandrogenů)
kalcitonin	podpurná symptomatická léčba • zevní radioterapie/užití radioizotopů • komplexní analgetická léčba lokálních symptomů • ortopedicko-chirurgické intervence při hrozících či již manifestních patologických frakturách
bisfosfonáty s preferencí intravenózního podání	bisfosfonáty intravenózně s preferencí zoledronátu (Zometa)

Tabulka 4. Souhrn i. v. použití bisfosfonátů (zoledronát) u karcinomu prostaty. Doporučení 3rd international consultation on prostate cancer 2003 – Paříž; 249–284 (23)

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 jsou v průběhu léčby známky ztráty kostní hmoty, mělo by být zváženo nasazení bisfosfonátů (zoledronátu).

Graf 3. Retrospektivní hodnocení dat ze dvou velkých pracovišť v České republice zaměřené na včasnost prevence a léčby SRE u nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty léčených v letech 2001–2005



živa (21, 47, 95). 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 (37, 77). Byl prokázán i pozitivní vliv bisfosfonátů na přidružené osteoporotické postižení skeletu (20, 96, 113, 114). 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 (108, 109, 111). V multicentrické, randomizované, dvojité 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 (107, 109), jak ukazuje graf (graf 4) (107).

Zoledronát oproti placebu snižuje statisticky významně riziko vzniku SRE o 36 % již po prvním roce léčby. Pokud je hodnoceno období mezi 16.–24. měsícem od zahájení léčby zoledronátem dochází

k redukci rizika vzniku SRE dokonce o 53 % (upraveno podle 107).

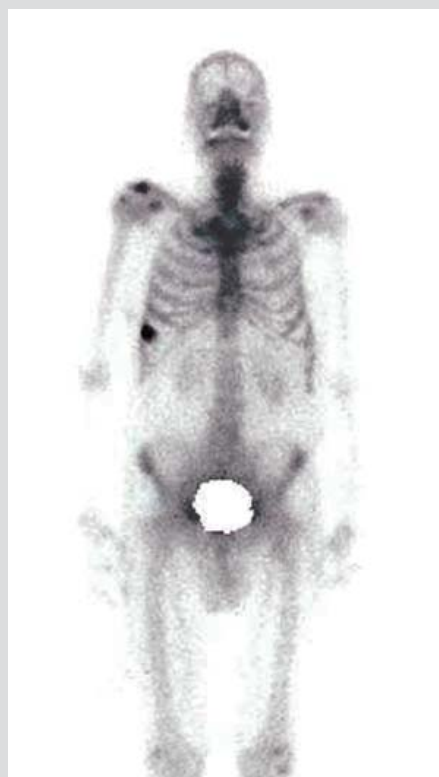
Potenciální výhodou bisfosfonátů v prevenci kostních komplikací může být i jejich protinádorové působení. V celé řadě studií byl prokázán také přímý protinádorový vliv bisfosfonátů (16, 17, 86). Při srovnávání cytostatického a apoptotického efektu jednotlivých bisfosfonátů na buňky karcinomu prostaty (klotronátu, pamidronátu, ibandronátu a zoledronátu) byl zaznamenán nejvýraznější apoptotický potenciál u zoledronátu (33). Přehled relativní účinnosti bisfosfonátů in vivo je uveden v tabulce 2. Výhoda intravenózního podání u bisfosfonátů vyplývá ze špatného vstřebávání z gastrointestinálního traktu. Biologická dostupnost při perorální aplikaci je pouze kolem 1–3 % (7).

V rámci komplexní péče o skelet je v současnosti věnována velká péče prevenci ztráty kostní hmoty, kterou působí samotná protinádorová léčba a také prevenci a léčbě vlastního metastatického procesu. Tabulka 3 shrnuje doporučené režimy a postupy u karcinomu prostaty (76).

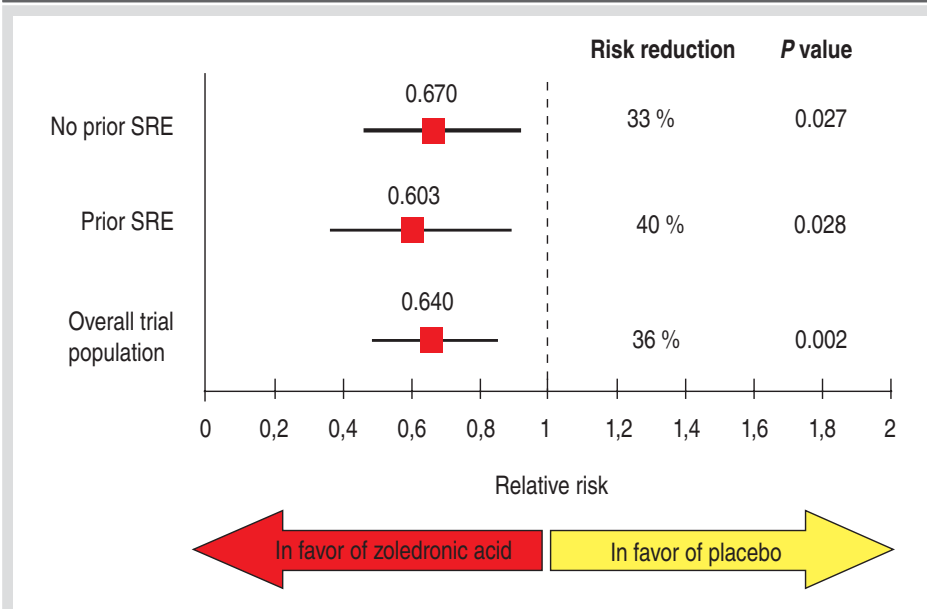
Přehled indikace k zahájení léčby zoledronátem u karcinomu prostaty vychází z doporučení 3rd International consultation on prostate cancer 2003 – Paříž; 249–284 (23) – viz tabulka 4. Přehled prevence postižení a současně platných léčebných schémat u karcinomu prostaty i v dalších indikacích shrnují následující tabulky.

Se ztrátou kostní hmoty musíme počítat také u nemocných bez generalizace, kdy byla androgenní deprivace zahájena například pro lokálně pokročilý karcinom prostaty (40, 64). Také v těchto případech aplikace zoledronátu efektivně zabrání ztrátě kostní hmoty a signifikantně zlepší parametry BMD (bo-

Obrázek 1 a 2. Scintigrafické nálezy mnohočetných kostních metastáz karcinomu prostaty, kdy nemocní byli odesláni na rehabilitaci a teprve zde byla vyšetřením testu PSA a scintigrafií skeletu odhalena vlastní příčina obtíží – tj. pokročilý karcinom prostaty. Rovněž pro pokročilé případy včetně hormonálně refrakterních karcinomů prostaty dnes komplexní léčba s nejnovější generací bisfosfonátů (zoledronát) zajistí významné snížení rizik a komplikací a zlepší stav nemocných a jejich kvalitu života.



Graf 4. Srovnání efektu na riziko rozvoje skeletových komplikací u karcinomu prostaty mezi zoledronátem a placebem



Obrázky 3 a 4. Patologickou subkapitální zlomeninu krčku pravé stehenní kosti u 57 letého nemocného s generalizovaným karcinomem prostaty bylo nutné řešit cervikokapitální protézou kyčelního kloubu



ne mineral density) v oblasti páteře a kyčle (40)), jak ukazuje graf 5.

Podobně jako mají z aplikace zoledronátu prospěch nemocní s karcinomem prostaty, dochází ke zmírnění obtíží a snížení rizika SRE také u ostatních malignit urologického původu, karcinom ledviny a močového měchýře nevylučuje (78, 79, 105).

Komplexní přístup ke skeletovému poškození u urologických malignit – vlastní zkušenosti a kazuistická sdělení

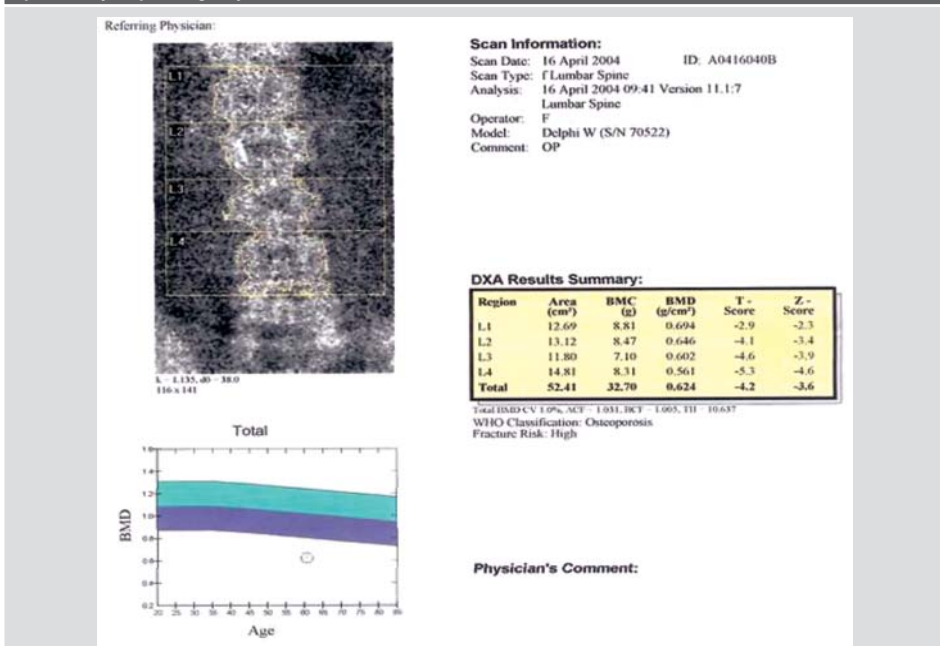
Bohužel se i dnes setkáváme s pacienty s velmi pokročilým karcinomem prostaty (73). Pro bolesti zad nebo kloubů jsou nemocní odesíláni na rehabilitaci a teprve zde vyšetřené PSA a scintigrafie skeletu snadno odhalí metastazující karcinom prostaty, jako příčinu obtíží (73). Příklady scintigrafických ná-

leží metastáz u karcinomu prostaty u našich nemocných ukazují následující obrázky (obrázky 1 a 2).

Vzhledem k častosti patologických zlomenin u nemocných s pokročilými urologickými nádory, zejména u karcinomu prostaty jsme v minulosti museli opakovaně operovat. Příkladem je 57letý nemocný s pokročilým karcinomem prostaty, u kterého bylo nutné řešit patologickou subkapitální zlomeninu krčku femoru (vzniklou při běžném nasedání na kolo) cervikokapitální protézou (obrázky 3 a 4 předoperační a pooperační nález).

K nemocným s kostním poškozením při karcinomu prostaty proto přistupujeme komplexně ve spolupráci s osteologickou poradnou, onkology a radioterapeuty, případně chirurgy, neurochirurgy a ortopedy (viz následující kazuistiky). Cílem komplexní péče je zlepšit kvalitu života nemocných co nejúčelnějším zmírněním bolestí, zabránit další progresi

Obrázek 5. Denzitometrický nálezní pokročilé osteoporózy v oblasti páteře u nemocného po aktinoterapii lokálně pokročilého karcinomu prostaty, kdy při androgenní deprivaci trvá vysoké riziko osteoporotických patologických zlomenin



Obrázek 6. Rentgenový obraz osteoporotického postižení páteře u stejného nemocného. U nemocného zjištěna osteoporotická kompresivní zlomenina obratlového těla Th 11. Vedlejší nálezní zavedeného kaválního filtru pro recidivující plicní embolie v anamnéze



Obrázky 7 a 8. Rozsáhlá symptomatická metastáza karcinomu prostaty postihují zejména obratlové tělo L2. Při komplexní léčbě (androgenní deprivace a zoledronát) regrese obtíží, zatím bez nutnosti operační intervence



kostního postižení a předejít hrozícím komplikacím s rozvojem patologických zlomenin.

Kazuistika 1

U 57letého nemocného pro zhoršující se mikční obtíže se slabším mikčním proudem a nykturie bylo provedeno vyšetření v srpnu 2000. Pro PSA 12,48 µg/l indikována biopsie prostaty a histologicky potvrzen adenokarcinom prostaty (GS 4+3). Vzhledem k obrazu lokálně pokročilého onemocnění T3NxM0 a vzhledem k přidruženým onemocněním nemocného (trombofilní stav při mutaci v genu pro metylenetetrahydrofolát reduktázu – MTHFR s recidivující plicní embolizací v anamnéze a s implantovaným kaválním filtrem a nutností trvalé warfarinizace a výraznou obezitou – 100 kg při výšce 168 cm) byl indikován k aktinoterapii a orchiektomii. Po přechodných atakách hematurie a enterorrhagie, kdy kromě postiradiačních změn neprokázána organická patologie, dochází ke zmírnění mikčních obtíží a postupnému poklesu PSA na hodnotu 0,3 µg/l. Koncem roku 2003 se začínají zvyrazňovat algické vertebrogení obtíže a na rtg prokázána patologická osteoporotická kompresivní zlomenina obratlového těla Th 11. Následná denzitometrie potvrzuje těžkou osteoporózu s vysokým rizikem osteoporotických zlomenin. Scintigrafie prokazuje několik drobných metastatických ložisek v osovém skeletu a v žebrech. Postižení skeletu je zřejmé z nálezů denzitometrie a rtg (obrázky 5 a 6.). Kromě analgetické léčby byl podán zoledronát. Při této komplexní léčbě dochází ke stabilizaci stavu, zmírnění bolesti a je možné redukovat analgetika (vysazení DHC® tbl.), PSA se udržuje při

posledních kontrolách na hodnotách kolem 2,5 µg/l. Uvedený příklad rozvinuté těžké osteoporózy s patologickou kompresivní zlomeninou obratlového těla Th 11 u obézního nemocného vybočuje z obvykle udávaných nálezů. Obecně se předpokládá, že nemocní s nadváhou, jejichž body mass index je větší než 25 kg/m², mají menší riziko osteoporózy. Příznivý efekt obezity v prevenci osteoporózy vyplývá z ochranného vlivu estrogenů, k jejichž konverzi dochází právě v tukové tkáni.

Kazuistika 2

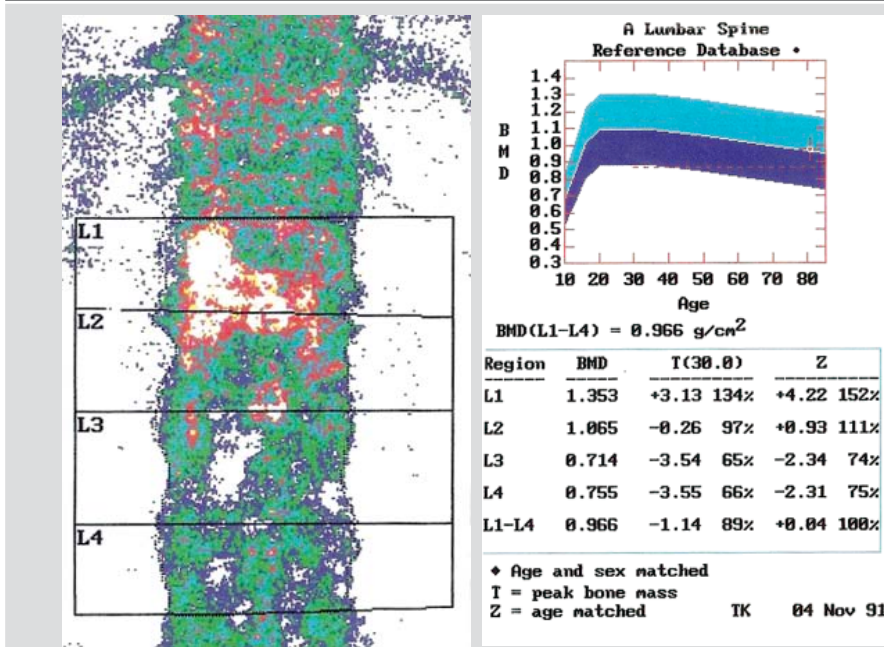
Nemocný (80 let) trpěl delší dobu vertebrogenními bolestmi. Při podrobnějším vyšetření v září 2004 zjištěna elevace PSA na 125 µg/l a indikována biopsie prostaty. Histologicky potvrzen adenokarcinom prostaty (GS 3+2). Laboratorně také zjištěna zvýšená hodnota parathormonu 103,7 ng/l v rámci „bone hunger syndromu“. Scintigraficky byly prokázány mnohočetné metastázy ve skeletu. Postižení je nejvýraznější v oblasti bederní páteře a je zřejmé z nálezů densitometrie a rtg (obrázky 7, 8, 9). Kromě maximální androgenní blokády (flutamid a následně doplnění bilaterální orchiektomie) a analgetické léčby byl nasazen zoledronát. U nemocného při této komplexní léčbě dochází ke stabilizaci stavu, zmírnění bolestí a je možné analgetika redukovat.

Kazuistika 3

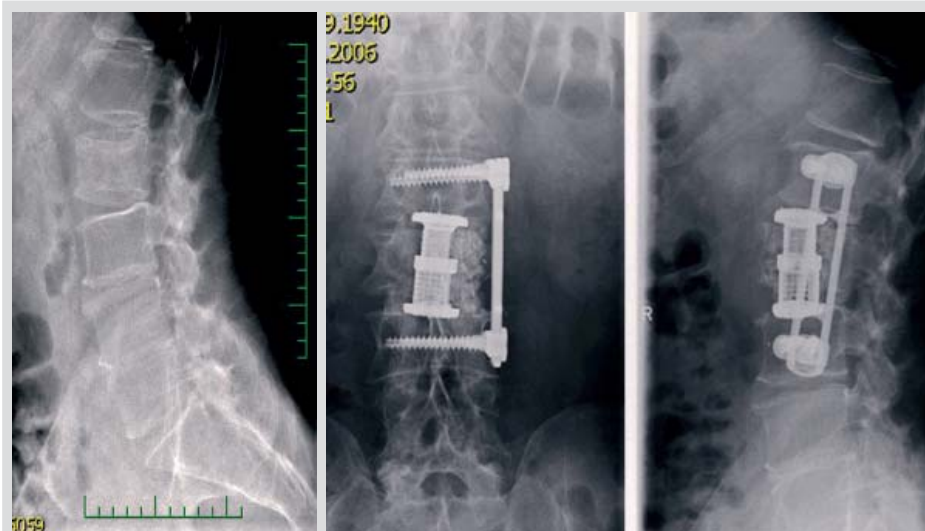
Nemocný byl v červenci 2006 ve věku 66 let vyšetřen pro torpidní vertebrogenní obtíže. Byla zjištěna elevace PSA (29,3 µg/l) a při biopsii prostaty potvrzen adenokarcinom prostaty (GS 4+4). Pro zhoršení neurologického nálezu a bolestmi vystřelujícími do obou dolních končetin při rozsáhlé metastáze karcinomu prostaty do obratlového těla L2 nutné přikročit k neurochirurgické intervenci. Provedena somatektomie L2 a operační stabilizace osteosyntézou v rozsahu obratlových těl L1-3 (obrázky 10, 11, 12.). Paralelně s operační léčbou androgenní deprivace (flutamid + LHRH analoga) a zahájení aplikace zoledronátu. U nemocného se při této komplexní léčbě mírní obtíže a pokračuje se v další léčbě ambulantně.

V období od srpna 2004 do dubna 2006 jsme vyšetřili celkem 75 nemocných s karcinomem prostaty ve věku 54–90 let. 26 nemocných bylo léčeno androgenní deprivací s průměrnou dobou trvání 24 měsíců (3–137 měsíců). Sedmáct nemocných bylo léčeno aktinoterapií a 32 chirurgicky (radikální prostatektomie). Ke stanovení osteoporózy při DEXA byla užitá kritéria WHO (hodnota T skóre nižší než -2,5). Kostní formace a resorpce byla hodnocena pomocí osteomarkerů (OM): kostní alkalická fosfatáza, osteokalcin, propeptid kolagenu I monomer PINP, sérový metabolit kolagenu beta-CrossLaps, kalcium v séru, a parathormon (PTH) a odpady kalcia v mo-

Příbrázek 9. Densitometrické vyšetření při převážně osteoplastické metastáze vykazuje velmi nerovnoměrné nálezy v jednotlivých obratlových tělech. V rámci bone hunger syndromu při hyperparatyreóze dochází k sekundární osteoporóze (konzumce mobilizovaného kalcia v metastázách a následné riziko patologických zlomenin nejen v metastázách, ale také v jiných částech demineralizovaného skeletu)



Příbrázky 10, 11 a 12. Metastatické postižení skeletu karcinomem prostaty s maximem postižení v oblasti obratlového těla L2. Nález před operací a po provedené somatektomii obratlového těla L2 a stabilizace osteosyntézou v rozsahu obratlových těl L1-3



či. Osteoporóza byla zjištěna u 31 (41,3%) a osteopenie u 13 nemocných. Hyperparatyreózu mělo 23 (30,6%) a hypokalcii 38 (50,6%) nemocných. Na základě závěrů a doporučení z 3rd international consultation on prostate cancer 2003 v Paříži jsme začali s používáním zoledronátu. K intravenózní léčbě Zometou (4 mg v 15minutové infuzi v 4týdenních intervalech) jsme ve spolupráci s onkology indikovali 18 nemocných, 26 nemocných s demineralizací bylo léčeno kalcie a vitaminem D. Nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek, který by vyžadoval ukončení léčby. Během prvních dvou let jsme v souladu se zkušenostmi jiných autorů nezaznamenali významnější nežádoucí účinky či ovlivnění renálních

funkcí. U několika nemocných je aplikace spojena s „flu-like“ symptomatologií lehčího stupně, kdy obtíže odeznívají během 24 hodin a nemocného výrazněji neobtěžují. U dvou nemocných byla ke zvládnutí bolesti podána systémová aplikace radionuklidu ¹⁵³Samaria (¹⁵³Sm) a u jednoho nemocného byla využita paliativní analgetická zevní radioterapie. U jednoho nemocného se i při léčbě zoledronátem objevila patologická fraktura v oblasti obratlového těla Th12, stav bylo možno léčit konzervativně, pomocí korzetu. Ve sledovaném období jsme nezaznamenali patologickou frakturu, která by vyžadovala chirurgickou intervenci pokud byli nemocní léčeni zoledronátem. Efekt léčby zaměřený na prevenci

Obrázek 13. Hydronefrotické poškození solitární levé ledviny u nemocné s pokročilým karcinomem ledviny. Primární nádor byl v minulosti řešen pravostrannou radikální nefrektomií



Obrázek 16. Stabilizace zlomeniny zajištěna intra-medulární osteosyntézou IMHS hřebem



a zmírnění obtíží spojených s SRE byl pozitivně vnímán všemi nemocnými. V průběhu sledování zemřelo 5 nemocných (3 na progresi PC, 2 na jiné onemocnění). Dle našich zkušeností je vyšetření DEXA a OM (zejména PTH a U-Ca) je u PC užitečné pro identifikaci hrozících SRE (40, 59, 66). Výhodné může být stanovení také dalších OM (7, 58). Prevence a léčba SRE včetně použití zoledronátu je dle našich i zahraničních zkušeností bezpečná a dobře snášená (8, 65, 109).

Podobně jako u karcinomu prostaty se setkáváme s nemocnými ohroženými SRE při karcinomu ledviny a karcinomu močového měchýře (viz následující kazuistiky). Také u nemocných s karcinomem ledviny a močového měchýře a dalších solidních tumorů

Obrázek 14. Oligosymptomatická metastáza postihující levou stehenní kost u stejné nemocné. Navrženou preventivní osteosyntézu nemocná odmítla



Obrázek 17. Patologická kominutivní dislokovaná zlomenina proximální části pravého bérce u nemocné s pokročilým karcinomem močového měchýře



rů je zřejmý benefit z aplikace zoledronátu v prevenci a léčbě SRE (24, 64, 78, 79).

Kazuistika 4

Nemocná v 61 letech věku podstoupila v r. 1991 pravostrannou nefrektomii pro sonograficky náhodně zjištěný karcinom ledviny. Dále léčena pro chronický algický vertebrogenní syndrom při spondylóze. V r. 1997 provedena exstirpace recidivy tumoru v retroperitoneu. V r. 2000 pro dilataci kalichopánvičkového systému solitární levé ledviny (obrázek 13) při sekundárních fibrotických změnách v retroperitoneu zaveden ureterální stent. Dále zjištěna oligosymptomatická me-

Obrázek 15. Patologická zlomenina u stejné nemocné



tastáza levého kyčelního kloubu (obrázek 14). Nemocná navrhla ortopedickou operaci, kterou však odmítla. Rovněž odlehčování levé dolní končetiny (chůze o berlích) nemocná prováděla pouze občasné a pro patologickou zlomeninu (obrázek 15) byla nutná osteosyntéza s užitím IMHS (intramedulární hip screw) hřebu v r. 2001 (obrázek 16). V dalším průběhu prováděny pravidelné výměny ureterálního stentu a analgetická léčba při progredující generalizaci a kachektizaci nemocné a exitus letalis v r. 2002.

Kazuistika 5

Nemocná ve věku 71 let byla vyšetřena v lednu 2002 pro recidivující ataky makroskopické hematurie. Endoskopicky zjištěn a následně histologicky po transuretrální resekci potvrzen rozsáhlý infiltrující karcinom močového měchýře. Stav hodnocen jako T3N1M0 G2-3. Nemocná doporučenou radikální cystektomií neakceptovala a byla léčena zevní radioterapií a chemoterapií MVAC. V dalším sledování pak ještě celkem 3x provedena paliativní endoresekcí karcinomu pro recidivující ataky makroskopické hematurie. V lednu 2003 došlo po běžném uklouznutí ke vzniku patologické zlomeniny v oblasti pravého bérce (obrázek 18). Stav řešen intramedulární osteosyntézou jištěným tibiálním hřebem (obrázek 17). Dále pokračováno v symptomatické analgetické léčbě. Onemocnění progredovalo včetně plicních metastáz a nemocná za celkové kachektizace umírá v VIII/2003.

Diskuze

Nové léčebné režimy pro prevenci a léčbu skeletálních komplikací využívající zoledronát u urolo-

Obrázek 18. Operační stabilizace zlomeniny provedena zajištěným tibiálním hřebem

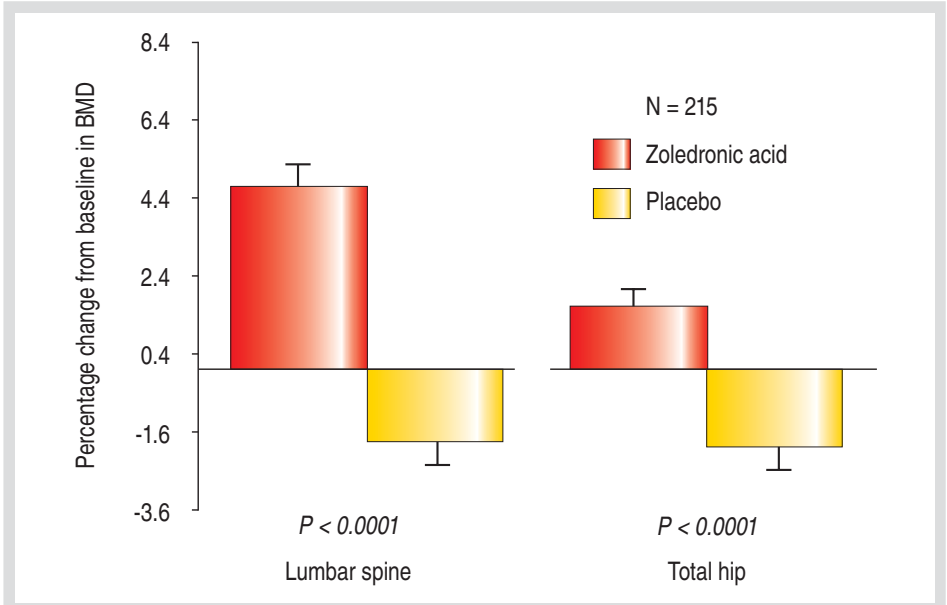


gických malignit vycházejí z randomizovaných placebo kontrolovaných studií splňujících přísná kritéria medicíny založené na důkazech. Přínosnost léčby zoledronátem pro nemocné s karcinomem prostaty, ledviny, močového měchýře a také s dalšími solidními tumory již byla prokázána. V současnosti se zaměřujeme na bezpečnost těchto režimů a identifikaci případných rizik a možnost vzniku nežádoucích účinků spojených s touto léčbou. Při léčbě zoledronátem je potřebné kontrolovat hladiny kreatininu pro jeho potenciální nefrotoxicitu i když například u nemocných s karcinomem prostaty nebylo zjištěno větší riziko ve srovnání s placebem (graf 6). Kontrola kreatininu je nutná zvláště u nemocných léčených pro generalizovaný karcinom ledviny, kde bývá často provedena nefrektomie pro primární tumor. Rovněž u těchto nemocných je však potvrzen léčebný benefit při aplikaci zoledronátu.

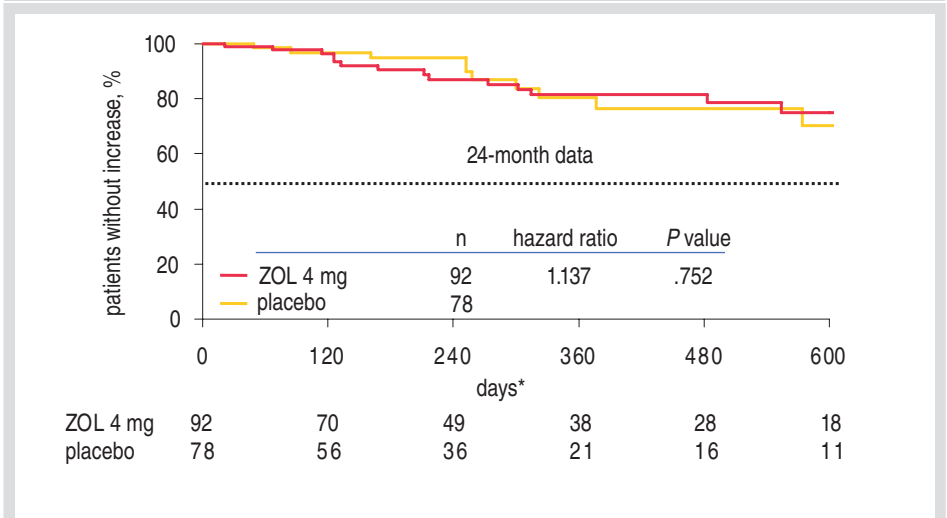
V nejrozsáhlejší studii porovnávající bezpečnost zoledronátu (4 mg i. v. aplikovaného v 3týdenním intervalu) a placeba stran rizika zhoršení renálních funkcí u nemocných se skeletovými metastázami u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty nebyl během 2 let zjištěn signifikantní rozdíl v bezpečnosti mezi zoledronátem a placebem).

Zdánlivě spornou otázkou je načasování zahájení léčby zoledronátem. Někteří lékaři vycházeli ze zkušeností s léčbou bisfosfonáty nižších generací, kde byl zaznamenán pouze paliativní efekt s redukcí bolestí. Mylně býval dle těchto starších výsledků zoledronát nasazován až při vzniku bolestí. Analýza výsledků u nemocných s karcinomem prostaty však u zoledronátu potvrdila benefit u obou skupin nemocných. Z léčby profitují nemocní se skeletálními bolestmi, ale také nemocní

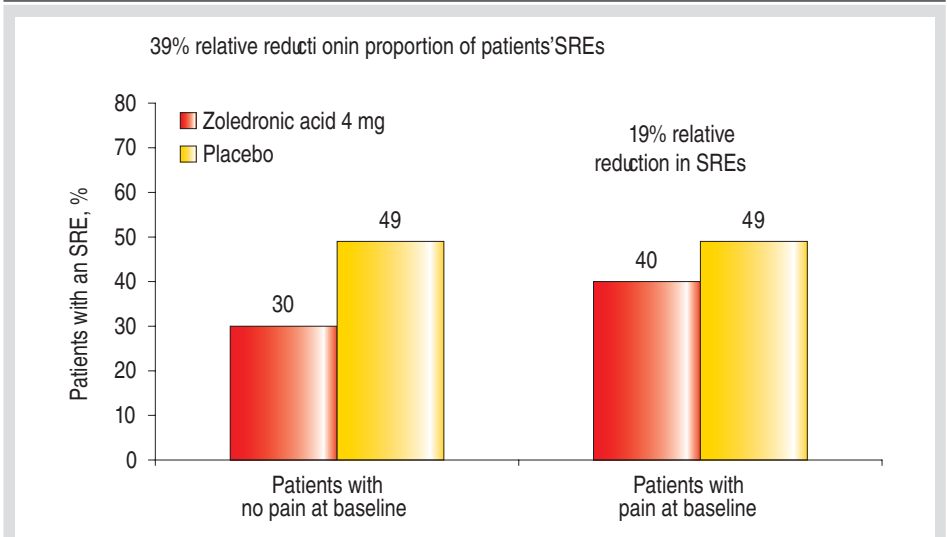
Graf 5. Efekt aplikace zoledronátu na BMD (Bone Mineral Density) u nemocných s lokálně pokročilým karcinomem prostaty léčených androgenní deprivací



Graf 6. Porovnání zoledronátu a placeba stran rizika zvýšení hladiny sérového kreatininu u nemocných léčených pro generalizovaný karcinom prostaty



Graf 7. Porovnání benefitu zoledronátu a placeba u nemocných se skeletálními metastázami u karcinomu prostaty ve skupině asymptomatických nemocných a nemocných se skeletálními bolestmi



Tabulka 5. Porovnání registrace jednotlivých typů bisfosfonátů u maligních onemocnění na základě prokázané účinnosti této léčby

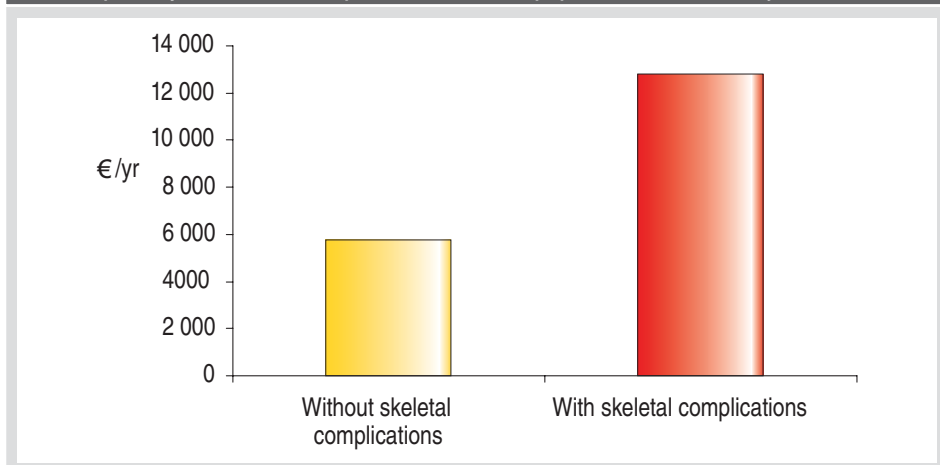
	indikace				
	hyperkalcémie u malignit	karcinom prsu	mnohočetný myelom	karcinom prostaty	další solidní tumory (Ca ledviny, močového měchýře, plic atd.)
zoledronát	C	C	C	C	C
pamidronát	C	C	C		
clodronát	E	E	E		
ibandronát	E	E			

E – evropská registrace, C – celosvětová registrace

Tabulka ukazuje, že zoledronát je jediným preparátem s prokázanou účinností u nejrůznějších typů maligních onemocnění. V prevenci a léčbě SRE je tak jediným paušálně uznávaným preparátem a má proto globálně platnou registraci v těchto indikacích. Dle platných guidelines ASCO (American society of clinical oncology) musí být například u karcinomu prsu léčba bisfosfonáty intravenózní, protože u perorálních preparátů nebyl potvrzen dostatečný efekt. Podobně to platí také u urologických malignit.

Tabulka 6. Léčebná schémata využívající aplikaci zoledronátu 4 mg v intravenózní 15minutové infuzi o objemu 100 ml v různých situacích s hrozícími skeletálními komplikacemi. V budoucnu bude také pro naše nemocné dostupné nové balení s obsahem 5mg zoledronátu, určené především pro osteologické indikace bez metastáz ve skeletu (15, 23, 65, 78, 105, 110, 111)

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

Graf 8. Porovnání ekonomických nákladů nezbytných na léčbu nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty v Holandsku bez přítomnosti SRE a v případě, že došlo k rozvoji SRE

s dosud asymptomatickými metastázami, kde je benefit aplikace zoledronátu ještě výraznější, jak ukazuje graf 7.

Relativní snížení rizika výskytu SRE je u nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty dokonce výraznější u dosud asymptomatických nemocných (upraveno podle 36).

Pacienty léčené zoledronátem upozorňujeme na nejčastější nežádoucí účinek léčby, kterým je po aplikaci přechodně se objevující chřipkový syndrom (flu-like syndrome) až u 15–20 % nemocných (8). V praxi lze tyto obtíže, pokud se objeví, zmírnit aplikací běžných preparátů jakými je paracetamol

a ibuprofen. Závažnějším nežádoucím účinkem je osteonekróza čelisti, jejíž výskyt se při léčbě bisfosfonáty popisuje (pamidronát, ibandronát a zoledronát) (84). Dle rozsáhlé analýzy, popisující celkem 33 (incidence 0,83 %) případů osteonekrózy čelisti u nemocných léčených pro generalizované maligní onemocnění zoledronátem (43), se tento nálezný výskyt nejčastěji u žen léčených pro generalizovaný karcinom prsu (18 případů s incidencí 1,2 %) a u mnohočetného myelomu (15 případů s incidencí 2,8 %). Vyvolávající příčinou byla nejčastěji extrakce zubu (16 případů). Mezi dalšími zjištěnými rizikovými faktory je infekce v ústní dutině, exos-

tóza nebo traumatizace této oblasti spolu se špatnou hygienou ústní dutiny. Za rizikové se považuje také současně probíhající ozáření v této oblasti nebo léčba kortikoidy a cytostatiky. Zvláště u nemocných s myelomem a karcinomem prsu se doporučuje ošetření ústní dutiny před zahájením léčby. Léčba osteonekrózy je konzervativní. Nejednotný je názor na potřebu přerušení léčby zoledronátem. Někteří autoři léčbu přerušují, jiní postupují individuálně a v léčbě pokračují pokud převyšuje benefit léčby nad problémy spojenými s osteonekrózou čelisti. Vlastní zkušenosti s osteonekrózou čelisti nemáme, protože jsme se s tímto onemocněním dosud nesetkali.

U urologických malignit podporují včasné zahájení léčby zoledronátem také výsledky ekonomických studií, které porovnávají náklady na léčbu u nemocných bez SRE a u nemocných, kde došlo k rozvoji SRE. Příkladem může být potvrzené dramatické navýšení nákladů na léčbu při vzniku SRE u nemocných s karcinomem prostaty v Holandsku (41), jak ukazuje graf 8.

Když dojde u nemocného s generalizovaným karcinomem prostaty k rozvoji skeletální komplikace dochází ke zvýšení nákladů na léčbu o více než 100 % z původních zhruba 6 000 € na více než 12 000 € (upraveno podle 41).

Na základě právě probíhajících studií podání zoledronátu u různých typů karcinomů, do kterých je zahrnuto více než 18 000 nemocných, nelze vyloučit další pokrok v prevenci a léčbě SRE. Jejich dílčí výsledky budou k dispozici v letech 2008/2009. Příkladem lze uvést studii AZURE, kde je zoledronát adjuvantně aplikován u žen s lokalizovaným karcinomem prsu a vysokým rizikem progresu onemocnění. Z urologického hlediska budou velmi zajímavé výsledky studie ZEUS, kde je zoledronát adjuvantně aplikován po lokální léčbě s kurativním záměrem u nemocných s karcinomem prostaty s vysokým rizikem progresu onemocnění. Konečná analýza studie ZEUS se očekává v roce 2011.

Závěr

V současné době bylo léčebnými režimy se zoledronátem dosaženo významného pokroku při prevenci a léčbě metastatického postižení skeletu u nemocných s urologickými malignitami. Týká se to nejen generalizovaného hormonálně refrakterního karcinomu prostaty, ale také dalších urologických nádorů (karcinom ledviny a močového měchýře) (64, 79, 111). Přehled registrace jednotlivých bisfosfonátů u různých typů maligních onemocnění na základě prokázané účinnosti je uveden v tabulce 5.

Přesto zůstává skeletální postižení jednou z nejsložitějších problematik uroonkologie (1, 64).

Nové naděje jsou vkládány do kombinačních chemoterapeutických režimů s užitím taxanů, do imunoterapie či genové terapie. Ve stávajících doporučeních pro terapii karcinomu prostaty si své pevné místo našla léčba moderními intravenózními bisfosfonáty (zvláště vysoce účinným zoledronátem), zejména v prevenci a léčbě skeletových komplikací (23).

Zoledronát může být pro svoji vysokou efektivitu přínosný také v řadě dalších situacích, které se v souvislosti se snahou o prevenci a léčbu skeletálního postižení mohou vyskytnout, jak ukazuje tabulka 6. Ve světě se již používá injekční forma zoledronátu, kdy jedna ampulka obsahuje 5 mg kyseliny zoledronové pod označením Aclasta®.

Obecně lze zoledronát považovat za bezpečný, dobře tolerovaný a účinný preparát při prevenci

a léčbě kostního postižení u karcinomu prostaty, ale i u celé řady dalších malignit a patologických stavů. Dobrá tolerance zoledronátu a bezpečnost je srovnatelná s ostatními bisfosfonáty a placebem (8, 65, 100). Výhodou bisfosfonátů v prevenci skeletálních komplikací může být i jejich protinádorové působení, které se jeví jako nejslibnější právě u zoledronátu (33, 86). 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 % (106). Výhody zoledronátu byly kromě karcinomu prostaty potvrzeny také u řady dalších malignit. Jedná se zejména o karcinom prsu, plic, ledviny a o myelom (32, 79, 82, 83, 104). Dále má zoledronát výborný efekt při léčbě hyperkalcémie u maligních onemocnění a je považován za zlatý

standard v prevenci a léčbě SRE u urologických nádorů. Vzhledem k tomu, že je možné jej podávat v kombinovaných léčebných režimech budou rovněž pokroky ve vývoji molekulární biologie s uplatněním tzv. „smart drugs“, imunoterapie a genové léčby v budoucnu znamenat přínos pro nemocné s pokročilým karcinomem prostaty a dalšími tumory (23, 64, 68, 69, 74, 75).

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU

Centrum robotické chirurgie a urologie,
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
e-mail: kolomboi@seznam.cz

Literatura

- Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J. Kostní nádorová choroba. Praha: Grada Publishing, 2005.
- Adam Z, Vorlíček J, Čermák A et al. Nádorové markery. In: Adam Z, Vorlíček J et al. Obecná onkologie. Brno: Masarykova univerzita 2004: 98–107.
- Aus G, Abbou CC, Heidenreich A, Schmidt HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F. EAU Guidelines on prostate cancer, Update February 2003.
- 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, Matoušková M, Novák J. Zhoubné nádory prostaty; 17–27. In: Doporučené diagnostické a léčebné postupy u urologických nádorů. Praha: Galén 2003.
- Babjuk M. Terapie infiltrujících nádorů močového měchýře. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 173–200.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 metastases. Clin Chem 1999; 45: 1240.
- 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.
- 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 1997; 33: 252.
- 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: 1581–1587.
- 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.
- Body JJ. Zoledronic acid: an advance in tumour bone disease therapy and a new hope for osteoporosis. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(4): 567–580.
- 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.
- 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.
- Breza J, Bolejšíková E, Kliment J. Liečba lokalizovaného karcinómu prostaty. In: Kliment J, Horňák M. Karcinóm prostaty. Martin: Osveta 1999: 159–193.
- Brožák M, Louda M, Odrážka K, Doležel M. Chemoterapie u primárně metastazujícího karcinomu prostaty – kazuistika. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno 2006, Masarykův onkologický ústav, 207.
- Brumsen 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.
- Campa III JA, Payne R. The management of intractable bone pain: a clinician's perspective. Semin Nucl Med 1992; 22: 3–10.
- Cancer incidence in Sweden 2000. The national board of health and welfare. <http://www.sos.se/plus/english2.asp?valPubl id=2002-42-5>.
- Carroll PR, Altwein J, Brawley A, Cockett M, Cooperberg Y, Hiras 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, Bartsh G, Khoury S, Kurzi M, Partin A, Paris Health Publications 2003; 249–284.
- 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. 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.
- Čermák A, Pacík D. Nádory penisu. Terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 453–461.
- Čoupek P, Hubnerová P, Čoupková J. Kurativní radioterapie karcinomu prostaty. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno 2006, Masarykův onkologický ústav, 196–197.
- Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niaz Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2000; 163: 181–186.
- 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.
- Dimopoulos M, Berenson J, Shirina N, Chen YM. Survival in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid: Stratification by baseline bone alkaline phosphatase levels. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (Suppl), 2006: Abstract No: 7505.
- 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.
- Dvořáček J, Šafařík L. Nádory prostaty. Terapie. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 318–332.
- Dvořáček J. Rakovina prostaty. In: Urologie praktického lékaře. Praha: ISV 2000: 144–165.
- Eastham J. Benefit of zoledronic acid is greater in prostatic carcinoma patients with asymptomatic bone metastases. Presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2005. Abstract 4561.
- Elomaa I, Kymälä T, Tammela T, Viitanen J, Otrélin 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.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin 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.
- Fiala R, Záfura F, Ženíšek J. Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii. Edice Urolog, Praha: StudiaGeo 2001: 1.
- Gnant M. Bone loss in breast and prostate cancer: CTIBL. In: Bone disease in cancer. Abstracts book of the Congress. Italy, Venice 24–25. 6. 2006: 32–35.
- Groot MT, Boeken CCG, Pelger RCM, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in The Netherlands. European Urology 2003; 43: 226–232.
- Hanuš M, Matoušková M, Koudelková D. Vyhledávací studie zaměřená na časnou detekci karcinomu prostaty. Jsou diskutována pro a proti při indikaci biopsií žlázy ve skupině 5744 přípa-

- dů. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno 2006, Masarykův onkologický ústav, 192.
43. Hoff AO. Osteonecrosis of the jaw. Presented at 27th ASBMR; Sept. 23–27; Nashville, Tennessee, 2005; Abstract 1218.
 44. Cheng EY. Prospective quality of life research in bony metastatic disease. Clin Orthop 2003; (Suppl): 289–297.
 45. Iversen P. Current Topics in the Treatment of Hormone-refractory Prostate Cancer. Eur Urol 2003; 2 (Suppl): 3–8.
 46. Jacobs SC. Spread of prostatic cancer to bone. Urology 1983; 21: 337.
 47. 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.
 48. Jarolím L, Matoušková M. Kostní komplikace u pokročilého karcinomu prostaty. In: Zometa v prevenci kostních komplikací – přednáška. Seminář 28. 1. 2004, Praha.
 49. Jarolím L. Radikální retropubická prostatektomie. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006: 193–194.
 50. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2003; 53: 5–26.
 51. Katolická J, Rovný A, Filipenský P. Kvalita života nemocných s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty léčených chemoterapií. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006: 204–205.
 52. Kawaciuk I. Prognóza karcinomu ledviny. Praha: Galén 2005.
 53. Klener P, Abrahámová J. Karcinom prostaty. In: Klener P. Klinická onkologie. Praha: Galén 2002: 452–460.
 54. Klener P. Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. Klin Okol 2004; 17: 29–32.
 55. Kolombo I, Beňo P, Toběrný M, Pospíšil D, Bartůňek M. Uroonkologická onemocnění u seniorů. Čes Ger Rev 2006; 3. V tisku.
 56. Kolombo I, Beňo P, Toběrný M, Bartůňek M. Czech initial experience with technical advantages of the robotic da Vinci operative system for radical prostatectomy. European Robotic Urology Symposium (ERUS). Sweden, Stockholm, September 7–9, 2006; http://www.karolinska.se/templates/Page_69397.aspx
 57. Kolombo I, Berndt D, Pabišta R, Smetana L, Porš J et al. Nesidiomy v rámci nádorové triplicity v urologické praxi. Česká urologie 2003; 4: 14–16.
 58. Kolombo I, Hanuš T, Kolombová J. Možnosti laboratorní diagnostiky metabolických změn skeletu. Čas Lék Čes 2005; 3: 162–167.
 59. Kolombo I, Hanuš T, Štuková R, Kolombová J, Obšitník B, Porš J, Poršová M. Postižení skeletu u karcinomu prostaty – efekt mezioborové spolupráce. Urológia 2005; 3 (11): 21. Abstract: Výročná pracovná konferencia Slovenskej urologickej spoločnosti s medzinárodnou účasťou, XX-XIII Reimanove dni, Prešov, Slovensko, 19. 10.–21. 10. 2005.
 60. Kolombo I, Hanuš T, Štuková R, Kolombová J, Porš J, Pabišta R, Poršová M. Denzitometrické a metabolické změny skeletu u nemocných léčených pro karcinom prostaty – naše zkušenosti a klinické využití. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006: 210–211.
 61. Kolombo I, Kolombová J, Berndt D, Hrubý M, Porš J et al. Hyperparatyreóza – úskalí v diagnostice a léčbě. Interní Med 2004; 5: 63–65.
 62. 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. Čes urol 2004; 1: 29–33.
 63. Kolombo I, Kolombová J, Berndt D, Hrubý M, Porš J, Fröml J a kol. Skeletální postižení při karcinomu prostaty představuje komplexní problém. In: Abrahámová J. Vybrané otázky onkologie VII. Praha: Galén 2003: 54–57.
 64. Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T et al. Skeletální postižení u uroonkologii. Praha: Galén 2005. 171 s.
 65. Kolombo I, Kolombová J, Hanuš T. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení u karcinomu prostaty. Klin Onkol 2004; 6: 196–200.
 66. Kolombo I, Kolombová J, Hanuš T. Skeletal metabolic changes and bone affection by prostate cancer – initial results of monitoring metabolic study and clinical impact. In: Abstract book 5th Central European Meeting of European Association of Urology, 7–8 October 2005, Budapest, Hungary, EAU Arnhem, The Netherlands.
 67. Kolombo I, Porš J, Berndt D, Hrubý M, Fröml J et al. Problematika karcinomu ledviny v koincidence s nesidiomem v rámci nádorové triplicity. In: Abrahámová J. Vybrané otázky onkologie VIII. Praha: Galén 2004: 112–116.
 68. Kolombo I. Genová terapie v léčbě karcinomu prostaty. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. http://www.oncoacademy.cz/oc/ClanekTydne/more?print_view=1&id=36&uid=7fe-a69d288c32203a5004d0c507e8a04
 69. Kolombo I. Imunoterapie v léčbě karcinomu prostaty. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. <http://www.oncoacademy.cz/oc/VasePrispevky/more?id=52&uid=9e080a7d9717b389ec97e-da51b3c0375>
 70. Kolombo I. Kazuistika – adenokarcinom prostaty. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. <http://www.oncoacademy.cz/oc/VasePrispevky/more?id=28&uid=9cd37087a8972ac172612b9218e572c1>
 71. Kolombo I. Kazuistika – karcinom ledviny. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. <http://www.oncoacademy.cz/oc/VasePrispevky/more?id=34&uid=9cd37087a8972ac172612b9218e572c1>
 72. Kolombo I. Kazuistika – nádorová triplicita. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. <http://www.oncoacademy.cz/oc/VasePrispevky/latest?uid=6ec32016635207c17914e9d8bab065f4>
 73. Kolombo I. Kazuistika – pokročilý karcinom prostaty. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. <http://www.oncoacademy.cz/oc/VasePrispevky/more?id=25&uid=9cd37087a8972ac172612b9218e572c1>
 74. Kolombo I. Pokročilý karcinom prostaty – přehled léčebných možností. Urolog pro Praxi 2005; 3: 110–117.
 75. Kolombo I. Terapie karcinomu prostaty zaměřená proti růstovým faktorům, endotelinovým receptorům a na inhibici angiogeneze. www.oncoacademy.cz. [online]. 2005. <http://www.oncoacademy.cz/oc/ClanekTydne/more?id=61&uid=7648ccda26e1076475973425aeace6db>
 76. 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.
 77. Kylmälä 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.
 78. 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; 98 (5): 962–969.
 79. Lipton A. Management of bone metastase in patient with renal cell carcinoma and other malignancies of the genitourinary tract. In: Kantoff P, Saad F, Smith MR. Management of skeletal complications of prostate cancer and other genitourinary malignancies. New York: CMP Healthcare Media 2004; 207–233.
 80. 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): 45–54.
 81. 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 (Suppl 1): 10–8.
 82. 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.
 83. Matczak E, Hirsh V, Lipton A, Cook RJ, Langer C, Hei YJ, Major P. Effects of zoledronic acid on survival in patients with lung cancer and high baseline N-telopeptide (NTX) levels: Stratified by baseline bone alkaline phosphatase (BALP). J Clin Oncol 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: Abstract No: 7228.
 84. Mechl Z, Spurný V. Možnosti farmakoterapie u pacientek s karcinomem prsu metastazujícím do kostí. Farmakoterapie 2006: 393–398.
 85. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaw in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategie for prevention and early recognition. J Am Dent Assoc 2005; 136 (12): 1675–1681.
 86. Montague R, Hart CA, Georgie NJ, Ramani VAC, Brown MD, Clarke NW. Differential inhibition of invasion and proliferatin by bisphosphonates: anti-metastatic potential of zoledronic acid in prostate cancer. Eur Urol 2004; 46: 389–402.
 87. 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.
 88. 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.
 89. Mundy GR. Mechanism of bone metastasis. Cancer 1997; 80: 1546–1556.
 90. National Cancer Institute. US Estimated Prevalence Counts on 1/1/2000. Available at http://cancer.gov/cgi-bin/cq_submit?dir=prev2000&d
 91. Nekulová M, Čapák I, Pecan L, Šimíčková M, Frgala T, Pilný R, Valík D. Kostní markery v diagnostice a monitorování kostních metastáz karcinomu prostaty. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006: 192–193.
 92. Odrážka K, Vaculíková M, Zouhar M, Petera J, Vošmik M, Doležel M, Prošvic P. Chronická toxicita konformní radioterapie karcinomu prostaty; 42–45. In: Abrahámová J. Vybrané otázky onkologie VII. Praha: Galén 2003.
 93. 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.
 94. 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: 1724–1728.
 95. Olson KB, Pienta KJ. Pain management in patients with advanced prostate cancer. Oncology (Huntingt) 1999; 13: 1537–1549.
 96. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Grahame J, Adams S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000; 343: 604.
 97. Pacík D, Vit V, Šlampa P. Výsledky léčby karcinomu prostaty s rizikovými faktory progresu neoadjuvantní androgenní deprivací, radioterapií a adjuvantní léčbou bicalutamidem 150. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006: 206–207.
 98. Pacík D. Aktuální informace o karcinomu prostaty. Urol listy 2003; 1: 7–12.
 99. Pavlík I. Nádory varlat. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Praha: Galén a Karolinum 2005: 471–511.
 100. Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid. A review of its use in patients with advanced cancer. Drugs 2004; 64: 1197–1211.
 101. Poršová M, Porš J, Kolombo I, Pabišta R. Prostatický syndrom. Urolog pro Praxi 2006; 1: 24–27.
 102. Povýšil C, Šafařík L, Vachalovský V. Nádory prostaty. In: Dvořáček J. Urologie, II. díl. Praha: ISV 1998.
 103. Prošvic P, Hafuda A, Pšenička O. Asynchronní triplicitní výskyt nádorového onemocnění – adenokarcinom prostaty, karcinom ledviny a uroteliální karcinom močového měchýře. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006: 209–210.
 104. 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.
 105. Rosen LS, Gordon DH, Tchekmedyan 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.

106. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM a kol. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 463–469.
107. 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.
108. 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. *J Nat Cancer Instit* 2002; 94: 1458–1468.
109. 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); Chicago, Ill. Abstract 1472.
110. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 26–34.
111. 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.
112. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (2): 154–164.
113. 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.
114. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003; 20: 175–183.
115. Soumarová R, Homola L, Štursa M, Perková H. Postavení intersticiální HDR brachyterapie v léčbě lokalizovaného karcinomu prostaty. In: Žaloudík J, Vyzula R. Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny. Brno: Masarykův onkologický ústav 2006; 200–201.
116. Vik V, Kolombo I. Léčba skeletálních metastáz v uroonkologii. Kurz uroonkologie Katedry urologie IPVZ, Praha, Urologická klinika VFN, 11. 6. 2005.
117. Vokatá V, Odrážka K, Kuběna A, Vlček J. Retrospektivní analýza klinické praxe léčby metastatického postižení skeletu v České republice. *Klin Farmakol* 2006; 20. V tisku.
118. Vyskočil V, Kutílek Š. Bisfosfonáty u metabolických onemocnění skeletu. *Remedia* 2004; 14: 75–80.