

RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA KLINICKÉ PRAXE LÉČBY METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ SKELETU U PACIENTEK S KARCINOMEM PRSU DISPENZARIZOVANÝCH VE DVOU CENTRECH V ČR

Veronika Vokatá¹, Karel Odrážka², Aleš Kuběna¹, Jiří Vlček¹

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická Fakulta Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze

²Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

Kostní metastázy se objevují až u 70 % žen s karcinodem prsu a představují vysoké riziko vzniku kostních příhod, tzv. SRE (Skeletal Related Events). V důsledku SRE jsou pacientky ohroženy snížením kvality života. Bisfosfonáty jsou látky, které oddalují vznik i recidivu těchto kostních příhod. Cílem práce bylo retrospektivně zhodnotit terapii pacientek s metastatickým postižením skeletu se zaměřením na podávání bisfosfonátů.

Metodika: Retrospektivně jsme sledovali záznamy 130 pacientek, které byly léčeny na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové a v Masarykově onkologickém ústavu v Brně s diagnózou do skeletu metastazujícího karcinomu prsu. Sledovali jsme zahájení a délku léčby bisfosfonáty a zhodnotili je ve vztahu k diagnostice kostních metastáz a výskytu kostních příhod.

Výsledky: Z celkového počtu 130 pacientek bylo bisfosfonáty léčeno 76 (58,5 %) žen, u 22 (28,9 %) z nich byly bisfosfonáty nasazeny do 30 dní od diagnózy kostních metastáz. Medián délky užívání perorálních (134 dní) a intravenózních (52 dní) bisfosfonátů byl odlišný. Celkem 41 (31,5 %) žen prodělalo 48 patologických fraktur, přičemž nejčastěji se jednalo o fraktury páteře (44 %), dolních končetin a pánve (27 %) a žeber (25 %). Více než jedné čtvrtině pacientek byly bisfosfonáty podávány až po prodělení fraktury, obdobný počet žen se zlomeninou bisfosfonáty neužívaly vůbec. Paliativní radioterapie předcházela podání bisfosfonátů až v 75 % případů.

Závěr: Bisfosfonáty se v dnešní době staly standardní součástí paliativní léčby žen s metastatickým postižením skeletu. Retrospektivní sledování přineslo informace o terapii 130 pacientek a naznačilo možné rezervy i výzvy do budoucna.

Klíčová slova: bisfosfonáty, kostní metastázy, karcinom prsu, kvalita života.

MANAGEMENT OF METASTATIC BONE DISEASE FROM BREAST CANCER IN TWO ONCOLOGICAL CENTER IN CZECH REPUBLIC – RETROSPECTIVE ANALYSIS

Aim: Bone metastases occur in up to 70 % of patients with breast cancer and represent high risk of SRE development (Skeletal Related Events) and bone pain which result in decreasing quality of life. Bisphosphonates are potent compounds which decline the occurrence and relapse of SRE. The aim of study was to evaluate the therapy with bisphosphonates in patients with metastatic bone disease from breast cancer.

Methods: Retrospective observation study is involving two university oncological centers in Czech Republic. The data for analysis were obtained from medical records of 130 patients with bone metastases from breast cancer who died between years 2001 and 2005. We followed up initiating and duration of treatment with bisphosphonates in the relationship with date of diagnosis of bone metastases and occurrence of SRE.

Results: Seventy-six (58,5 %) women of 130 enrolled patients were treated with bisphosphonates. In 22 (28,9 %) of them the therapy was initiated within 30 days after diagnosis of bone metastases. Median of time of treatment with oral bisphosphonates (134 days) and intravenous bisphosphonates (52 days) was different. A total of 41 (31,5 %) women underwent 48 pathological fractures. The most frequent were vertebral fractures (44 %) followed by pelvic and leg fractures (27 %) and rib fractures (25 %). More than quarter of patients was treated with bisphosphonates after occurrence of fracture, the same rate of women were not treated at all. Almost seventy-five percent of palliative radiotherapy procedures were realized prior to the treatment with bisphosphonates.

Conclusion: Bisphosphonates represents a standard treatment in palliative therapy of bone metastases in patients with breast cancer. Retrospective follow-up of 130 patients assessed the therapy and showed possible deficiencies and challenges into the future.

Key words: bisphosphonates, bone metastases, breast cancer, quality of life.

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 129–134

Úvod

Skelet zaujímá za játry a plícemi třetí nejčastější místo metastatického postižení. Z jednotlivých karcinomů metastazují do kostí především karcinom prsu a karcinom prostaty, u kterých je incidence výskytu kostních metastáz odhadována

na 65–75 % a bronchogenní karcinom s incidencí 30–40 % (1).

Kostní tkáň je dynamicky se chovající orgán, ve kterém jsou zastoupeny dva typy buněk, osteoklasty a osteoblasty. Osteoklasty jsou zodpovědné za resorpci kostní tkáně, naopak osteoblasty za tvorbu

nové tkáně. Zatímco ve zdravé kostní hmotě je činnost těchto buněk v rovnováze, u metastaticky postižené kosti dominuje jedna ze složek. Podle toho klasifikujeme kostní metastázy jako osteolytické, se kterými se setkáváme např. u karcinomu prsu, plic či ledvin, a osteoblastické, které doprovázejí nej-

častěji karcinom prostaty, méně často pak karcinom prsu (2). Nádorové buňky napadají nejčastěji hustě vaskularizovanou kostní tkáň, obzvláště axiální část kostry (lebka, páteř a pánev), proximální části dlouhých kostí a žebra (3). Bohatě cévní zásobením však není jediným předpokladem pro vznik metastáz. Významnou roli zde sehrávají specifické vlastnosti nádorových buněk a podpůrné vlastnosti vnitřního prostředí v místě vzniku metastáz (4).

Z klinického hlediska znamenají kostní metastázy pro pacienty riziko výskytu kostních příhod, tzv. skeletal related events (SRE), které jsou definované jako patologické zlomeniny, kompresivní zlomenina obratlů, chirurgický zákrok na kosti, radioterapie kostí a nádorem indukovaná hyperkalcémie. Kostní bolesti spojenou s metastázami pak trpí 50–90 % pacientů (5). V důsledku všech těchto komplikací dochází ke snížení kvality života onkologických pacientů a nárůstu finančních nákladů na léčbu.

Bisfosfonáty zpomalují osteolytické procesy v kostní tkáni a v dnešní době představují standardní terapii kostních metastáz nejen u pacientek s pokročilým karcinomem prsu, ale i u pacientů s karcinomem prostaty, karcinomem plic či mnohočetným myelomem. Jedná se o sloučeniny obsahující vazbu P-C-P, tedy analoga pyrofosfátů, kde je atom kyslíku nahrazen uhlíkem. Díky této vazbě se stabilně vážou na molekulu hydroxyapatitu na povrchu kostí a blokují tak odbourávání vápníku z kostí (6). Bisfosfonáty lze rozdělit na dvě základní skupiny, bezdusíkaté (v ČR je k dispozici klodronát) a dusík obsahující bisfosfonáty (zoledronát, ibandronát a pamidronát). Liší se jak mechanismem účinku, tak potenciálem inhibovat osteolýzu (tabulka 1). Dusík obsahující bisfosfonáty ovlivňují mevalonátový metabolismus a snižují tvorbu farnesylidifosfátu a geranylfosfátu, které jsou zapotřebí k posttranslační prenylaci (přenosu řetězců mastných kyselin na proteiny). To způsobuje poruchu výstavby cytoskeletu a intracelulární signalizace a má za následek apoptózu buňky. Bezdušíkaté bisfosfonáty zasahují do metabolismu ATP (adenosintrifosfátu), začleňují se do fosfátového řetězce a meziprodukty metabolismu mohou zapříčinit apoptotickou smrt buňky (7).

Bisfosfonáty jsou k dispozici v perorální a parenterální aplikační formě. Např. klodronát dosahuje po perorálním podání resorpce pouze asi 2,5 % podané dávky, biologická dostupnost je také podstatným způsobem závislá na příjmu potravy. Nejvyšších koncentrací v plazmě dosahuje klodronát, pokud je podán 1–2 hodiny před snídaní, přičemž při podání současně s potravou je dosaženo plazmatické koncentrace desetkrát nižší (8). Intravenózní podání bisfosfonátů obchází problém nízké biologické dostupnosti. Jednotlivé látky se liší délkou aplikace a dle platných SPC těchto přípravků je doporučeno

4mg zoledronátu podávat v 15minutové infuzi, 90mg pamidronátu je zapotřebí aplikovat alespoň 90 minut a infuze 6mg ibandronátu se podává 1 hodinu. Všechny jmenované bisfosfonáty se aplikují v intervalu 3 až 4 týdny. Intravenózní klodronát je dle současného SPC indikován pouze pro léčbu hyperkalcémie způsobené maligním onemocněním. Některá alternativní schémata podávání bisfosfonátů jsou v současné době ve fázi klinického testování.

Metodika a soubor pacientů

V retrospektivní průřezové studii jsme sledovali záznamy 130 pacientek ve věku od 25,2 do 87,7 let (v době diagnózy kostních metastáz), které byly dispenzarizovány s diagnózou karcinomu prsu (C50) na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové (50 pacientek) a v Masarykově onkologickém ústavu v Brně (80 pacientek). Všechny sledované pacientky zemřely v letech 2001 až 2005 a u všech pacientek byly během jejich léčby diagnostikovány kostní metastázy. Další podmínkou pro zařazení do studie byla kompletnost a dostupnost lékařských záznamů.

V chorobopisech pacientek jsme získali potřebná data o podávání bisfosfonátů, konkrétně o zahájení jejich preskripce pacientkám ve vztahu k diagnostice kostních metastáz, délce terapie, jejím přerušení nebo ukončení. Jako další parametr nás zajímal výskyt a četnost vybraných kostních příhod – jmenovitě jsme v naší práci sledovali patologické fraktury a radioterapii kostí. Sledovali jsme vzájemnou časovou souvislost mezi předepisováním bisfosfonátů a výskytem výše zmiňovaných příhod. Tabulka 2 shrnuje charakteristiku center a pacientek.

Vzhledem k retrospektivní povaze studie nebyl vyžadován souhlas etické komise.

Výsledky

Medián přežití pacientek ode dne zjištění kostních metastáz do dne úmrtí představoval u sledovaného souboru 16,4 měsíce.

U celého souboru pacientek jsme vypočetali počet paciento-dní ode dne diagnózy kostních metastáz do dne úmrtí, stejným způsobem jsme získali počet dní, po které byly pacientkám předepisovány perorální nebo parenterální bisfosfonáty. Z celkového počtu 106 817 paciento-dní byly bisfosfonáty užívány po dobu 23 682 dní, což představuje 22,2 % celkové doby života pacientek s kostními metastázami. Pokud bychom tento počet dní rozdělili na jednotlivé bisfosfonáty, pak perorální klodronát byl předepisován 21 329 dní (90,1 %), intravenózní pamidronát 1 172 dny (4,9 %) a intravenózní zoledronát 1 181 den (5,0 %). V souboru pacientek byly bisfosfonáty alespoň jedenkrát předepsány necelým 60 % nemocných, přičemž mezi dvěma centry nebyl žádný rozdíl (viz. Tabulka 3). Jedním z dalších sledovaných parametrů byl počet dní od stanovení diagnózy kostních metastáz do zahájení te-

Tabulka 1. Ekvipotence bisfosfonátů

Bisfosfonát	Relativní účinnost
etidronát*	1
klodronát, tiludronát*	10
pamidronát	100
aledronát	100–1000
ibandronát, risedronát	1000–10 000
zoledronát	> 10 000
*není v ČR registrován	

Tabulka 2. Charakteristika center a pacientek

Charakteristika	počet
Celkový počet dle center:	
Masarykův onkologický ústav (MOÚ)	80
Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK)	50
Průměrný věk (roky)	60,0
Rozpětí věku (roky)	25,2–87,7
Medián přežití s kostními metastázami (měsíce)	16,4
Rozpětí mediánu přežití (měsíce)	0,3–143,9

Tabulka 3. Přehled podávání jednotlivých bisfosfonátů a počet pacientek léčených bisfosfonáty

	počet paciento-dní	procenta
celkový počet paciento-dní s kostními metastázami	106 817	100 %
paciento-dní s bisfosfonáty	23 682	22,17 %
paciento-dní s jednotlivými bisfosfonáty:		
paciento-dní s klodronátem	21 329	90,1 %
paciento-dní s pamidronátem	1 172	4,9 %
paciento-dní se zoledronátem	1 181	5,0 %
počet pacientek s bisfosfonáty	počet	procenta
celkem	76	58,5 %
MOÚ (n = 80)	47	58,8 %
FN HK (n = 50)	29	58,0 %

n = počet; FN HK = Fakultní nemocnice Hradec Králové; MOÚ = Masarykův onkologický ústav

rapie bisfosfonáty. Průměrný počet dní byl 431,0 na-
proti tomu medián byl 118,0 dní. Tento rozdíl lze vy-
světlit exponenciálním rozdělením dat, ze kterých
byly tyto parametry vypočítány. Z celkového počtu
76 pacientek léčených bisfosfonáty došlo k zahájení
terapie do 30 dní od zjištění diagnózy kostních me-
tastáz u 22 (28,9 %) z nich. Ani v tomto parametru
hodnocení se obě centra nijak výrazně navzájem
nelišila. Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové (FN
HK) to bylo 8 (27,6 %) žen a v Masarykově onkolo-
gickém ústavu (MOÚ) 14 (29,8 %) žen. Zaměříme-li
se na délku podávání bisfosfonátů, pak se podstatně
lišil medián podávání perorálního kloridronátu, který
činil 134 dní od podávání intravenózně aplikovaných
bisfosfonátů (pamidronát a zoledronát), kde byl me-
dián pouze 52 dny. Protože jsme 1 parenterální po-
dání uvažovali jako odpovídající 30 dnům užívání
perorálního kloridronátu, pak toto číslo představuje
podání méně než dvou infuzí.

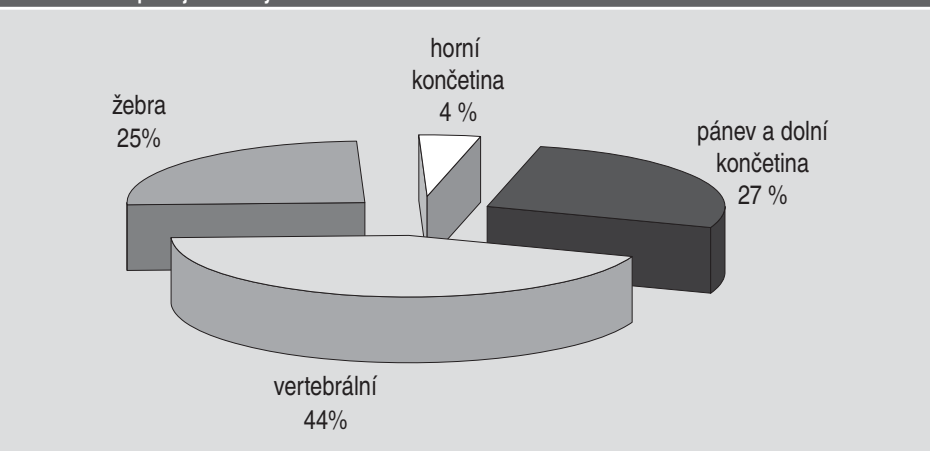
Jedním z dalších sledovaných parametrů byly kost-
ní příhody, v našem případě patologické fraktury a ra-
dioterapie kostí. Z celkového počtu 130 pacientek jich
41 (31,5 %) prodělo celkem 48 zlomenin. Nejčastějším
místem fraktury byla páteř (44 % zlomenin), následova-
la pánev a dolní končetina s 27 %, zlomenina žebra
byla na třetím místě s 25 % a zbývající 4 % předsta-
vovala zlomenina horní končetiny (Graf 1).

Zajímavým zjištěním byla analýza vztahu mezi
načasováním podání bisfosfonátů a frakturami
(Graf 2). Z grafu 2 je patrné, že bisfosfonáty byly
u 29 % (MOÚ) resp. 36 % (FN HK) případů nasazeny
před tím, než došlo k zlomenině. Obdobná zastou-
pení můžeme sledovat i u dalších dvou kategorií,
kde byly bisfosfonáty nasazeny až po fraktuře nebo
pacientka nikdy žádný bisfosfonát neužívala. 21 %
(MOÚ) resp. 7 % (FN HK) zlomenin pak nastalo až
po vysazení bisfosfonátů nebo v období, kdy paci-
entka již bisfosfonáty neužívala a byly jí podávány
opět až po fraktuře.

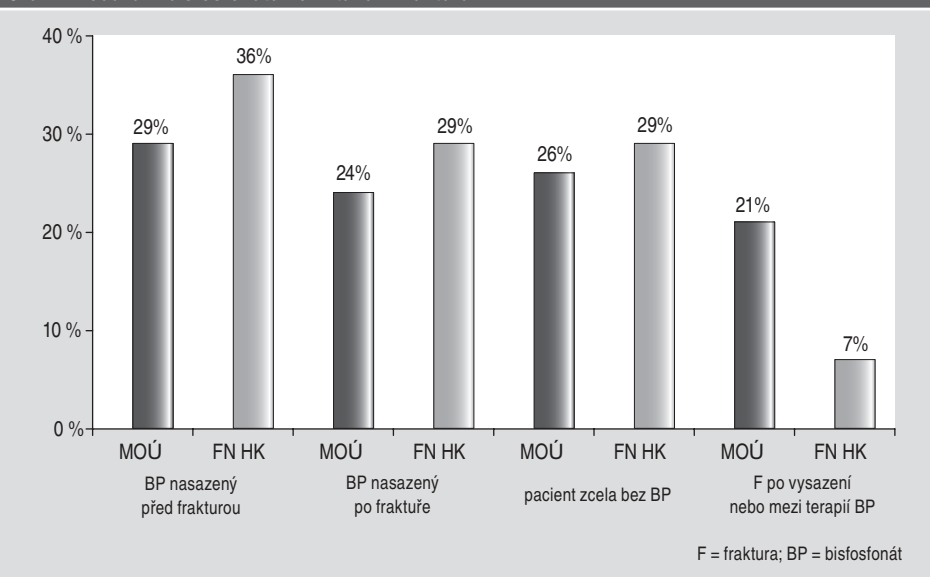
Obdobným způsobem jsme hodnotili i radiotera-
pii kostních metastáz. Z celkového počtu 230 ozáření
byly bisfosfonáty podány před radioterapií pouze u 5 %
(MOÚ) resp. 8 % (FN HK) z nich. U 75 % (MOÚ) resp.
56 % (FN HK) ozáření byly bisfosfonáty nasazeny až
následně a ve 22 % (MOÚ) resp. 35 % (FN HK) pří-
padech ozáření kosti nebyly pacientkám bisfosfonáty
předepsány vůbec (Graf 3). Z těchto výsledků je mož-
no usuzovat na to, že v naší sledovaných centrech je
radioterapie obvykle léčbou první volby a k preskripci
bisfosfonátů docházelo až následně.

Sloučíme-li patologické fraktury a radioterapii
do jedné skupiny kostních příhod a sledujeme, jaký
je odhad jejich výskytu, pak jsme získali zajímavý
výsledek. K jedné čtvrtině prvních kostních příhod
dochází do 15 dnů od určení diagnózy kostních
metastáz a polovina z nich se vyskytuje během 57

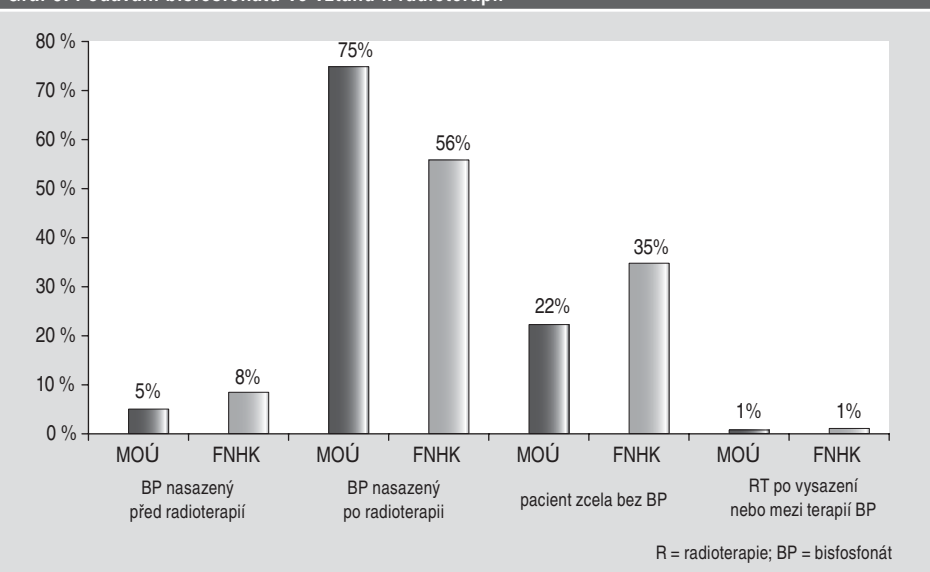
Graf 1. Zastoupení jednotlivých fraktur



Graf 2. Podávání bisfosfonátů ve vztahu k frakturám



Graf 3. Podávání bisfosfonátů ve vztahu k radioterapii



dní. Z těchto čísel můžeme usuzovat na možnost,
že u značné části pacientek dochází k diagnostice
kostních metastáz až v době, kdy navštíví onkologa
se symptomatickými projevy, jakými jsou patologic-
ká fraktura nebo bolest kostí.

Diskuze

Incidence karcinomu prsu má v České republice
vzrůstající charakter, v roce 2003 dosáhla 110,45 na
100 000 žen/rok, což je oproti předcházejícímu roku
2002 nárůst o necelých 15 % (9). Vzhledem k tomu,

že odhad výskytu kostních metastáz je u tohoto onemocnění zhruba 70 %, je, jak již bylo zmíněno v úvodu, velká část pacientek ohrožena výskytem bolesti a kostních příhod, tzv. SRE.

Účinek bisfosfonátů byl prokázán v několika randomizovaných klinických studiích. S výjimkou přímého porovnání účinků pamidronátu a zoledronátu¹⁰, byly ostatní studie kontrolovány placebem (11,12,13,14,15). V současnosti jsou rekrutováni pacienti do studie uspořádané společností NCI (National Cancer Institute), jejímž cílem je porovnat dva bisfosfonáty – ibandronát versus zoledronát z hlediska snížení četnosti SRE a doby do jejich výskytu u pacientek s karcinomem prsu. Parametry hodnocené v různých klinických studiích jsou však ve většině případů rozdílné a výsledky tedy obtížně porovnatelné. Ve studiích provedených během posledních let jsou sledovány především incidence SRE, čas do první SRE, nověji pak poměr počtu SRE za určité časové období a dále také podíl těchto poměrů u účinné látky a placeba, popř. referenční látky. Je však nutné pamatovat na to, že randomizované klinické studie jsou pouze nástrojem a nikoliv konečným cílem vědeckého bádání, jak na to poukazují Žaloudík a Vyzula (16).

Léčebná doporučení většinou odrážejí výsledky nejnovějších klinických studií a do běžné praxe se tak dostávají nová léčiva a nové postupy. Soubor pacientů, kteří s nimi pak přicházejí do kontaktu, je v porovnání se selektovanou populací v klinické studii značně heterogenní.

Retrospektivní šetření ve dvou velkých centrech v ČR tak může posloužit jako jakási zpětná vazba reflektující terapii, i když bylo provedeno na relativně malém souboru pacientek. Její výhoda je především v tom, že předepisující lékaři nejsou svázáni protokolem randomizované klinické studie, a tak lze nahlédnout, jak je problematika kostních metastáz řešena v každodenní praxi. Získaná data jsou samozřejmě limitována především retrospektivním charakterem studie, rizikem chybějících údajů a možnou ztrátou informací při přenosu dat z chorobopisů do elektronické databáze. V období, kdy byly záznamy pacientek sledovány, platila též jiná preskripční omezení a předepisování bisfosfonátů bylo po určitou dobu schvalováno revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Na straně druhé se jedná o ucelené sledování pacientek a umožňuje tak nahlédnout na léčbu po celou dobu jejich metastatického onemocnění. V literatuře se nám bohužel nepodařilo najít obdobné sdělení, se kterým bychom mohli naše výsledky porovnat.

Zhodnotíme-li některé parametry v retrospektivním sledování, pak se např. medián doby podávání bisfosfonátů (134 resp. 52 dní) ve vztahu k mediánu přežívání (16,4 měsíce) jeví jako poměrně

krátké období. Aby bylo podávání bisfosfonátů dostatečně efektivní z hlediska prevence vzniku a recidivy SRE i oddálení první SRE, je doporučováno podávání po dobu alespoň 6 měsíců. Po ukončení podávání bisfosfonátů dochází opět ke zvýšení aktivity osteoklastů, proto by léčba neměla být přerušována (17). Vezmeme-li dále v úvahu, že bisfosfonáty dle výsledků klinických studií snižují riziko výskytu SRE o zhruba 30 %, pak by teoreticky bylo možné o toto procento snížit počet patologických fraktur a indikací k radioterapii kostí, u kterého byly bisfosfonáty podávány až následně nebo nebyly podávány vůbec. To by představovalo jednak zvýšení kvality života a omezení bolesti spojené s kostními příhodami u části pacientek, jednak i významné snížení nákladů na jejich léčbu.

Dále platí, že čím dříve jsou bisfosfonáty nasazovány, tím dříve je také chráněna kostní hmota před úbytkem.

Nahlédneme-li pro porovnání do současných guidelines mezinárodních společností ASCO (American Society of Clinical Oncology) (18) a NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (19), nalezneme zde doporučení k včasnému zahájení terapie bisfosfonáty, jakmile byly kostní metastázy prokázány. Konkrétně jsou uváděny intravenózní pamidronát (90 mg) nebo zoledronát (4 mg), jako léčiva s dostatečně doloženými důkazy o účinku, a k tomu případná suplementace kalcia a vitamínu D3. Ibandronát ani klodronát nejsou v USA v této indikaci registrovány, a tudíž jim tyto léčebné postupy nevěnují pozornost. Obě doporučení zmiňují, že před nasazením bisfosfonátu je zapotřebí uvážit stav pacientky a její celkovou prognózu. Léčebné postupy evropské společnosti ESMO (European Society for Medical Oncology) (20) zmiňují efektivitu bisfosfonátů u hyperkalcémie a osteolytických metastáz, nicméně připomínají,

že načasování a trvání terapie jsou neznámé. Standardy společnosti NCI pak doporučují podávání bisfosfonátů zvážit.

Diagnosticko-léčebné protokoly Masarykova onkologického ústavu a Standardy léčebné péče Komplexního onkologického centra jako představitelé tuzemských léčebných postupů zmiňují podávání bisfosfonátů jen okrajově. Podrobnější informace o načasování terapie z hlediska zahájení terapie, jejího přerušení či ukončení ani okolnosti vedoucí ke změně bisfosfonátu v nich nejsou blíže definovány.

V dnešní době se bisfosfonáty stávají standardem v paliativní léčbě nejen u metastazujícího karcinomu prsu. Výrazně zlepšují kvalitu života pacientů především tím, že snižují incidenci i recidivy SRE. Je tak zachována funkční nezávislost pacientů i navozeno zmírnění bolesti. Bisfosfonáty také podstatně prodlužují dobu do výskytu první kostní příhody (11,13,15), což představuje významný jev, uvážíme-li poměrně krátký dvouletý medián přežívání pacientek s kostními metastázami. (11). V literatuře se také stále častěji setkáváme s publikacemi, které kladou důraz na včasné zahájení terapie a dostatečně dlouhé podávání bisfosfonátů (21). Faktem zůstává, že v podmínkách ČR chybí jasná léčebná doporučení pro podávání bisfosfonátů a implementace zahraničních doporučení bude opakovaně narážet na problém rozdílnosti zdravotnických systémů, a to především z hlediska odlišné lékové politiky.

Mgr. Veronika Vokatá

Katedra sociální a klinické farmacie,
Farmaceutická fakulta UK
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové 5
email: veronika.vokata@faf.cuni.cz

Literatura

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165–176.
2. Barni S, Mandala M, Cazzaniga M, Cabiddu M, Cremonesi M. Bisphosphonates and metastatic bone disease. *Ann Oncol*. 2006 Mar; 17 Suppl 2: ii91–95.
3. Käkönen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in Breast carcinoma. *Nat Rev Cancer*. 2002 Aug; 2(8): 584–593.
4. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer*. 1997 Oct 15; 80(8 Suppl): 1546–1556.
5. Die IJ. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: current evidence. *Semin Oncol*. 2001 Aug; 28(4 Suppl 11): 75–80.
6. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátu k léčbě kostního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klinická onkologie* 2005; 18: 172–177.
7. Adam Z. Farmakologie a klinický efekt léků inhibujících osteolýzu bisfosfonátů a preparátu kalcitoninu. In Vorlíček et al. *Praktická onkologie*, Praha: Grada-Avicenum 2000: 243–273.
8. Laitinen K, Patonen A, Harju P et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone*. 2000 Aug; 27(2): 293–296.
9. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) Česká republika.
10. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003 Oct 15; 98(8): 1735–1744.

11. Kohno N, Aogi K, Minami H. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20; 23(15): 3314–21. Epub 2005 Feb 28.
12. Peterson AH, Powles TJ, Kanis JA et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastase from breast cancer.
13. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000 Mar 1; 88(5): 1082–1090.
14. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22; 90(6): 1133–1137.
15. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*. 2003 Sep; 14(9): 1399–1405.
16. Žaloudík J, Vyzula R. Odraz výsledků klinických studií v populačním onkologickém registru. *Klinická onkologie* 2005; 18, Supplement: 256–260.
17. Novotný J, Petruželka L. Zometa: Opravdový krok vpřed? *Klinická onkologie* 4/2004; 17: 139–141.
18. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1; 21(21): 4042–4057.
19. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2006.
20. Kataja VV, Colleoni M, Bergh J. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol*. 2005; 16 Suppl 1: i10–2.
21. Roodman GD. I.v. bisphosphonates in the treatment of bone metastases: Current status and practical recommendations for use. *CME/CE* 2005.