

RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA KLINICKÉ PRAXE LÉČBY METASTATICKÉHO POSTIŽENÍ SKELETU U KARCINOMU PROSTATY V ČESKÉ REPUBLICE

Veronika Vokatá, Aleš Kuběna, Jiří Vlček

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

Kostní metastázy spojené s karcinomem prostaty se objevují asi u 85 % mužů, představují vysoké riziko vzniku kostních příhod, především patologických fraktur. V důsledku těchto kostních příhod i metastáz samotných dochází k výraznému zvýšení bolestivosti a snížení kvality života nemocných. Bisfosfonáty jsou látky, které vznik i recidivu kostních příhod oddalují. Cílem práce bylo retrospektivně zhodnotit terapii pacientů s metastatickým postižením skeletu se zaměřením na podávání bisfosfonátů.

Metodika: Retrospektivně jsme sledovali záznamy 120 pacientů, dispenzarizovaných na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK) a v Masarykově onkologickém ústavu v Brně (MOÚ) s diagnózou do skeletu metastazujícího karcinomu prostaty. Všichni pacienti zemřeli mezi lety 2001 a 2005. Sledovali jsme zahájení a délku léčby bisfosfonáty a zhodnotili ji ve vztahu k době stanovení diagnózy kostních metastáz a výskytu kostních příhod.

Výsledky: Z celkového počtu 120 pacientů bylo bisfosfonáty léčeno 43 (35,8 %) mužů a do 30 dní od stanovení diagnózy kostních metastáz byly bisfosfonáty nasazeny 14 (32,6 %) z nich. Medián délky užívání byl u perorálních bisfosfonátů 153 dní a u intravenózních 92 dní. Celkem 27 (22,5 %) pacientů prodělalo patologickou frakturu, z čehož nejčastěji se jednalo o fraktury páteře (55 %), následovaly zlomeniny žeber (22 %) a dolní končetiny (15 %). Více než dvě třetiny pacientů, kteří prodělali zlomeninu, nikdy neužívali bisfosfonáty.

Závěr: Retrospektivní sledování přineslo informace o podávání bisfosfonátů 120 pacientům léčených ve dvou onkologických centrech v ČR. Bisfosfonáty jsou v dnešní době stále diskutovanými léčivými v terapii kostních metastáz karcinomu prostaty. Oddálení výskytu první kostní příhody a snížení podílu pacientů s kostními příhodami byl prokázán u zoledronátu. U ostatních bisfosfonátů důkazy o benefitu chybí. Probíhající studie pak poskytnou další informace o terapeutickém přínosu těchto léčiv.

Klíčová slova: bisfosfonáty, kostní metastázy, karcinom prostaty.

MANAGEMENT OF METASTATIC BONE DISEASE FROM PROSTATIC CANCER IN TWO ONCOLOGICAL CENTERS IN CZECH REPUBLIC – RETROSPECTIVE ANALYSIS

Aim: Bone metastases occur in approximately 85 % of patients with prostate cancer and represent high risk of SRE development (Skeletal Related Events), mainly pathologic fractures. Bone metastases and these events result in bone pain and 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 prostate cancer.

Methods: Retrospective observation study is involving two university oncological centers in Czech Republic. The data for analysis were obtained from medical records of 120 patients with bone metastases from prostate 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: Forty three (35,8 %) men of 120 enrolled patients were treated with bisphosphonates. In 14 (32,6 %) of them the therapy was initiated within 30 days after diagnosis of bone metastases. Median of time of treatment with oral bisphosphonates was 153 days and with intravenous bisphosphonates 92 days. A total of 27 (22,5 %) men underwent pathological fracture. The most frequent were vertebral fractures (55 %) followed by rib fractures (22 %) and leg fractures (15 %). More than two third of patients with pathological fracture were never treated with bisphosphonates. **Conclusion:** Retrospective follow-up of 120 patients assessed the therapy in two large oncological centers in Czech Republic. Bisphosphonates represent discussed treatment in patient with bone metastases from prostate cancer. Their benefit may be confirmed with outcomes of further large trials which are conducted.

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

Klin Farmakol Farm 2006; 20: 184–189

Úvod

Karcinom prostaty je v České republice čtvrtým nejčastějším maligním nádorem mužů. Jeho incidence má stále vzrůstající charakter a v roce 2003 dosáhla 74,9/100 000 mužů (1). Podle literárních zdrojů se asi u 85 % mužů s pokročilým karcinomem prostaty objevují kostní metastázy (2, 3). Mezi další karcinomy metastazující do kostí patří především karcinom prsu, dále pak bronchogenní karcinom či

karcinom ledvin, konečníku, štítné žlázy a močového měchýře (4).

Ve většině případů jsou kostní metastázy doprovázející karcinom prostaty klasifikovány jako osteoblastické, kdy nádorové buňky karcinomu prostaty uvolňují parakrinní substance TGFβ (transforming growth factor), IGF (insuline-like growth factor), PA (plasminogen activator) a endoteliny, které stimulují osteoblasty. Rovněž u tohoto typu meta-

stáz jsou různými faktory aktivovány osteoklasty a dochází k osteolýze (5). Kostní metastázy většiny ostatních nádorů jsou klasifikovány jako osteolytické z důvodu převahy resorpční aktivity osteoklastů (6). Uvolněné nádorové buňky karcinomu prostaty napadají nejčastěji hustě vaskularizovanou kostní tkáň páteře a lopaty kyčelních kostí (4). Bohatě cévní zásobením však není jediným předpokladem pro vznik metastáz. Významnou roli zde sehrávají

Tabulka 1. Přehled jednotlivých bisfosfonátů

	Bisfosfonát	Aplikace	Interval podávání a dávkování*
bez dusíkaté BP:	klodronát	perorální a IV**	1 600 mg denně (tbl) 300 mg 2 hod (infuze)
	pamidronát	IV	90 mg každé 3–4 týdny 90 min (infuze)
dusík obsahující BP:	ibandronát***	perorální a IV	50 mg denně (tbl) 6 mg každé 3–4 týdny 60 min (infuze)
	zoledronát	IV	4 mg každé 3–4 týdny 15 min (infuze)

*doporučené hodnoty dle SPC; ** indikace pouze pro léčbu hyperkalcémie (podávání do úpravy hladiny kalcia);

*** indikace pouze pro karcinom prsu; IV = intravenózní; tbl = tablety

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

	počet paciento-dní	procenta
celkový počet paciento-dní s kostními metastázami	102 852	100
paciento-dní s bisfosfonáty	12 433	12,1
z toho paciento-dní s jednotlivými bisfosfonáty:		
paciento-dní s klodronátem	10 833	10,5
paciento-dní s intravenózními bisfosfonáty	1 600	1,6
počet pacientů s bisfosfonáty	počet	procenta
celkem	43	35,8
MOÚ (n = 70)	33	47,1
FN HK (n = 50)	10	20,0

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

specifické vlastnosti nádorových buněk a podpůrné vlastnosti vnitřního prostředí v místě vzniku metastáz (7).

Kostní metabolismus pacientů s karcinomem prostaty je ovlivněn dalším, neméně významným rizikovým faktorem, kterým je androgenní ablace, chirurgická kastrace nebo podávání agonistů gonadoliberinu (LHRH analoga). To vede k poklesu BMD (bone mass density) a vzniku osteoporózy. U pacientů užívajících LHRH analoga bylo zjištěno zvýšené riziko výskytu zlomeniny o 25 % oproti pacientům, kteří léčiva z této skupiny neužívali. Vzhledem k tomu, že se jedná o terapii podávanou pacientům s relativně dlouhou očekávanou délkou života, je prevence vedlejších účinků na kost důležitým aspektem (8).

Osteoporotické změny i kostní metastázy znamenají pro pacienty zvýšené riziko výskytu patologických fraktur nebo komprese míchy. Byla také prokázána negativní korelace mezi výskytem fraktur a celkovou dobou přežívání pacientů s karcinomem prostaty (9). Kostní metastázy mají také za následek vznik hyperkalcémie či potřebu paliativní radioterapie kostních metastáz. Významným klinickým důsledkem pro pacienty je v neposlední řadě kostní bolest spojená s metastázami, se kterou se setkáváme u 50–90 % pacientů (10). Výskyt těchto příhod má pak za následek nejen snížení kvality života onkologických pacientů, ale vede i k prodloužení hospitalizace nemocných a k nárůstu finančních nákladů na léčbu.

Bisfosfonáty představují v dnešní klinické praxi jednu z možností terapie kostních metastáz nejen

u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty ale i u pacientek s pokročilým karcinomem prsu, karcinomem plic či mnohočetným myelomem. Z chemického hlediska se jedná o analoga pyrofosfátů, tedy sloučeniny obsahující vazbu P-C-P, kde je atom kyslíku nahrazen uhlíkem. Díky této vazbě se stabilně vážou na molekulu hydroxyapatitu na povrchu kostí a blokuje tak odbourávání vápníku z kostí (11). Bisfosfonáty je možné rozdělit na dvě základní skupiny, bezdusíkaté a dusík obsahující bisfosfonáty, které se liší jak mechanismem účinku, tak potenciálem inhibovat osteolýzu. V tabulce 1 je uveden způsob aplikace a dávkování bisfosfonátů registrovaných v České republice s indikací pro onkologické pacienty.

Metodika a soubor pacientů

V retrospektivní průřezové studii jsme sledovali záznamy 120 pacientů ve věku od 42,6 do 97,0 let (v době diagnózy kostních metastáz), kteří byli dispenzarizováni s diagnózou karcinomu prostaty (C61) na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové (50 pacientů) a v Masarykově onkologickém ústavu v Brně (70 pacientů). Všichni sledovaní pacienti zemřeli v letech 2001 až 2005 a u všech pacientů byly během jejich léčby diagnostikovány kostní metastázy. Další podmínkou pro zařazení do studie byla kompletnost a dostupnost lékařských záznamů.

Z chorobopisů jsme získali potřebná data o podávání bisfosfonátů, konkrétně o zahájení jejich preskripce pacientům ve vztahu k době zjištění diagnózy kostních metastáz, dále informace o délce

Tabulka 2. Charakteristika center a pacientů

Charakteristika	počet
Celkový počet dle center:	
Masarykův onkologický ústav (MOÚ)	70
Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK)	50
Průměrný věk (roky)	68,6
Rozpětí věku (roky)	42,6–97,0
Medián přežití s kostními metastázami (měsíce)	22,5
Rozpětí mediánu přežití (měsíce)	1,5–125,1

terapie, jejím přerušení nebo ukončení. Jako další parametr nás zajímal výskyt a četnost kostních příhod – patologických fraktur a radioterapie kostních metastáz a sledovali jsme vzájemnou časovou souvislost mezi těmito událostmi a předepisováním bisfosfonátů.

U souboru pacientů jsme vypočítali celkový počet paciento-dní, tedy počet dní ode dne stanovení diagnózy kostních metastáz do dne úmrtí pacienta. Stejným způsobem jsme získali počet paciento-dní, po které byly pacientům předepisovány perorální nebo parenterální (zoledronát nebo pamidronát) bisfosfonáty. Z těchto údajů jsme vycházeli při další analýze dat.

Vzhledem k retrospektivní povaze studie nebyl vyžadován souhlas etické komise. Tabulka 2 shrnuje charakteristiku center a pacientů.

Výsledky

Medián přežití s kostními metastázami byl u sledovaného souboru pacientů 22,5 měsíce.

Z celkového počtu sledovaných 102 852 paciento-dní byly bisfosfonáty užívány po dobu 12 433 paciento-dní, což představuje 12,1 % celkové doby života pacientů s kostními metastázami. Pokud bychom tento počet dní rozdělili na jednotlivé bisfosfonáty, pak na perorální klodronát připadá 10 833 paciento-dní (10,5 %) a na intravenózní bisfosfonáty 1 600 paciento-dní (1,6 %). Pokud se zaměříme na předepisování bisfosfonátů v jednotlivých centrech, pak v Masarykově onkologickém ústavu byly bisfosfonáty alespoň jednou předepsány 33 (47,1 %) pacientům z celkového počtu 70 sledovaných mužů. Naproti tomu ve Fakultní nemocnici Hradec Králové celkem 10 (20,0 %) pacientům z celkového počtu 50 pacientů (tabulka 3).

Jako další sledovaný parametr nás zajímal počet dní od stanovení diagnózy kostních metastáz do zahájení terapie bisfosfonáty. Průměrný počet dní činil 341,6 a medián 190,0 dní. Tento rozdíl si vysvětlujeme exponenciálním rozdělením dat, ze kterých byly tyto parametry vypočítány. Z celkového počtu 43 pacientů, kteří byli léčeni bisfosfonáty, byla terapie do 30 dní od stanovení diagnózy kostních metastáz zahájena u 14 (32,6 %) z nich. V Hradci Králové

došlo k zahájení terapie během prvních 30 dnů u 2 (20,0 %) pacientů z celkově 10 pacientů léčených bisfosfonáty a v Brně se jednalo o 12 (36,4 %) pacientů z celkově 33 léčených bisfosfonáty.

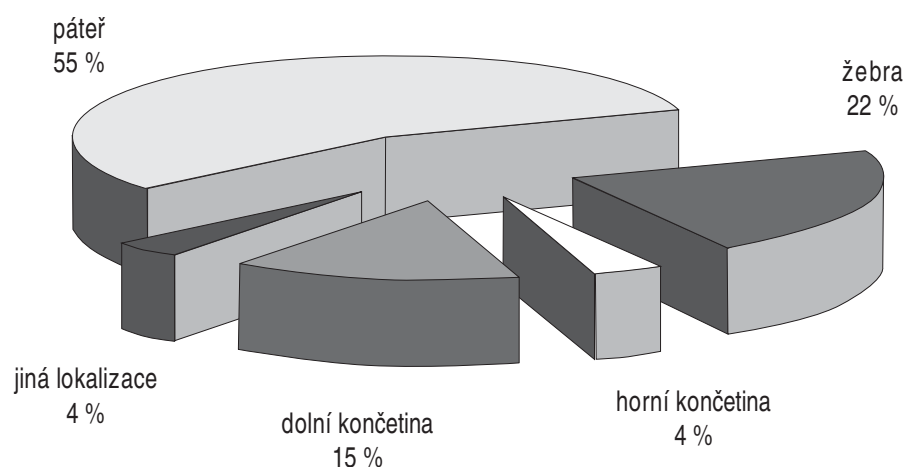
Medián délky podávání perorálních a parenterálních bisfosfonátů jako další sledovaný parametr byl u perorálního kloridronátu 153 dní a u intravenózně aplikovaných bisfosfonátů (pamidronát a zoledronát) představoval 92 dní. Jedno parenterální podání jsme uvažovali jako odpovídající 30 dnům užívání perorálního kloridronátu, 92 dní tedy představuje podání tří infuzí.

Jedním z dalších hodnocených parametrů byly kostní události, v naší studii to byly patologické fraktury a radioterapie kostních metastáz. Z celkového počtu 120 pacientů došlo u 27 (22,5 %) ke zlomenině, přičemž v Brně bylo postiženo 17 (22,9 %) ze 70 pacientů a v Hradci Králové 10 (20,0 %) z 50 sledovaných pacientů. S výjimkou jednoho případu, u kterého zdravotnická dokumentace neumožnila tuto skutečnost potvrdit, se jednalo o zlomeniny v místě metastázy nádoru potvrzené radiologicky a nebo scintigraficky. Ve více než polovině případů se jednalo o zlomeniny obratlů (55 %), následovaly zlomeniny žeber (22 %), dolní končetiny (15 %) a zbývající část představovala zlomenina horní končetiny (4 %) a jinde lokalizovaná zlomenina (4 %) (graf 1). U žádného z pacientů nebyl nalezen záznam o provedení osteodenzitometrického vyšetření a ostatní laboratorní ukazatele nebyly sledovány.

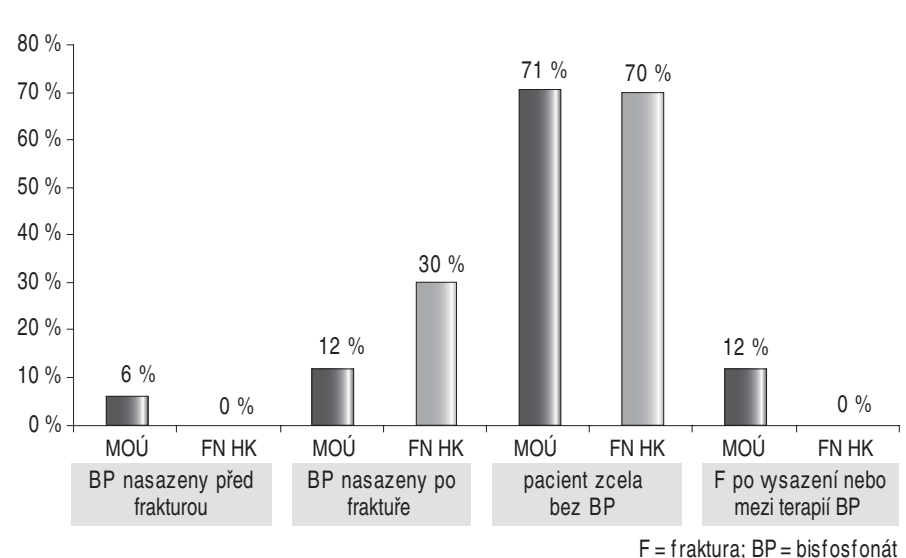
Po analýze vztahu mezi načasováním podání bisfosfonátů a frakturami jsme zjistili, že pouze jeden pacient dispenzarizovaný v MOÚ užíval bisfosfonáty před tím, než u něj došlo k zlomenině. U 12 % pacientů s frakturou v MOÚ, resp. 30 % ve FN HK, byly bisfosfonáty nasazeny až po prodělání fraktury. U 12 % pacientů v MOÚ došlo k fraktuře až po vysazení bisfosfonátů nebo v období, kdy pacient již bisfosfonáty neužíval a byly mu podávány opětovně až po fraktuře. Největší, více než dvoutřetinový podíl představovali v obou centrech pacienti, u kterých došlo ke zlomenině a nikdy neužívali bisfosfonáty (graf 2).

Obdobným způsobem jsme hodnotili i radioterapii kostních metastáz. U sledovaných 120 mužů bylo provedeno celkem 137 ozáření, z čehož 72 v MOÚ a 65 ve FN HK. Před radioterapií byly bisfosfonáty podány u 14 % (MOÚ) resp. 11 % (FN HK) z nich. Poměrně velký rozdíl je u skupiny, ve které byli pacienti nejprve ozáření a až následně byly nasazeny bisfosfonáty, a to 26 % v MOÚ resp. 3 % ve FN HK. Ve 44 % (MOÚ) resp. 74 % (FN HK) případech ozáření kosti nebyly pacientům bisfosfonáty předepsány vůbec (graf 3). Z těchto výsledků je možno usuzovat, že ve FN HK byla radioterapie obvykle hlavní linií léčby pacientů s kostními metastázami, zatímco

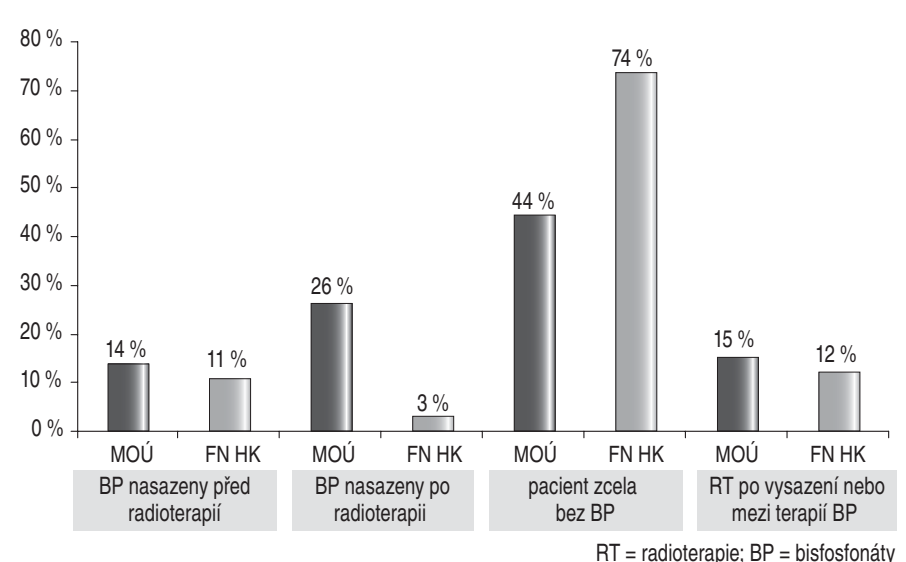
Graf 1. Zastoupení jednotlivých fraktur



Graf 2. Podávání bisfosfonátů ve vztahu k frakturám



Graf 3. Podávání bisfosfonátů ve vztahu k radioterapii



v MOÚ byla ve více než polovině případů ozáření indikována i terapie bisfosfonáty.

Sloučíme-li patologické fraktury a radioterapii do jedné skupiny kostních příhod a sledujeme, jaký je odhad jejich výskytu, pak jsme zjistili, že k desetině prvních kostních příhod dochází do 19 dnů od určení diagnózy kostních metastáz, ke čtvrtině během 116 dní a polovina prvních příhod se vyskytuje během 429 dní.

Diskuze

V terapii kostních metastáz pokročilého karcinomu prostaty nebyl efekt všech sledovaných bisfosfonátů v provedených studiích zcela jednoznačně prokázán. Klodronát byl u pacientů s karcinomem prostaty hodnocen ve dvou randomizovaných, dvojité slepých kontrolovaných studiích. V první z nich byl hodnocen parenterálně podávaný klodronát v kombinaci s mitoxantronem a prednisonem proti placebu s mitoxantronem a prednisonem. Ve skupině pacientů s klodronátem nebylo prokázáno, že by v porovnání s placebem došlo k signifikantnímu zvýšení celkové kvality života, snížení bolesti a spotřeby analgetik ani k redukci paliativní radioterapie, což byly primárně sledované ukazatele účinnosti (12). Ve druhé studii byl sledován vliv perorálního klodronátu v porovnání s placebem na symptomatický projev kostních metastáz nebo na úmrtí v důsledku karcinomu prostaty. Ani v tomto případě však nebyl prokázán signifikantní efekt ve skupině s klodronátem proti placebem kontrolované skupině pacientů (13). Small et al. provedli analýzu dvou multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií sledujících paliativní vliv pamidronátu u mužů s metastazujícím karcinomem prostaty progredujícím po první linii hormonální terapie. Primárně sledovanými parametry bylo skóre v subjektivním hodnocení bolesti pomocí dotazníku BPI (Brief Pain Inventory), užívání analgetik, podíl pacientů s kostními příhodami a mobilita nemocných. Ani v jednom z těchto sledovaných jevů nebyl signifikantně ověřen pozitivní vliv pamidronátu (14). Účinek zoledronátu u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty byl v randomizované, placebem kontrolované studii signifikantně prokázán u některých primárně sledovaných, klinicky významných parametrů – podílu pacientů s kostními příhodami a u doby do výskytu první příhody. U ostatních parametrů, např. performance status, kvalita života, progresse onemocnění však nebyly zjištěny rozdíly mezi porovnávanými skupinami (15). Uvážíme-li již zmiňovanou negativní korelaci mezi frakturami a celkovým přežitím (9), pak je nižší podíl pacientů s kostní příhodou a oddálení jejich výskytu významným přínosem. V nedávno publikované studii pak bylo prokázáno signifikantní snížení

subjektivně vnímané bolesti pacienty ve skupině se zoledronátem proti placebu (16).

Z výše uvedeného souhrnu randomizovaných studií je patrné, že parametry hodnocené v různých studiích jsou ve většině případů dost rozdílné a výsledky se tedy dají jen obtížně porovnat. Rozdílná jsou pak i stanoviska a následně i léčebná doporučení mezinárodních onkologických a urologických společností.

Stejně jako sledování pacientek s metastazujícím karcinomem prsu (17), může i retrospektivní šetření u mužů s karcinomem prostaty dispenzarizovaných ve dvou velkých centrech v ČR posloužit jako zpětná vazba reflektující terapii. Přestože bylo provedeno na relativně malém souboru pacientů, jeho výhoda spočívá především v tom, že předepisující lékaři ani pacienti nebyli svázáni protokolem randomizované klinické studie, a tak bylo možno nahlédnout do každodenní praxe terapie kostních metastáz. I zde se setkáváme s určitou limitací studie způsobenou především retrospektivním charakterem, rizikem chybějících údajů a možnou ztrátou informací při přenosu dat z chorobopisů do elektronické databáze. V období, ve kterém byly záznamy pacientů sledovány, nebyly na českém trhu k dispozici všechny bisfosfonáty, které jsou dostupné dnes. Dále platila též jiná preskripční omezení a předepisování bisfosfonátů bylo po určitou dobu schvalováno revizním lékařem zdravotní pojišťovny, což mohlo ovlivnit rozhodování ošetřujícího lékaře, ať už onkologa nebo urologa.

V našem retrospektivním sledování prodělalo patologickou frakturu 22,5% pacientů, což je více než dvojnásobek v porovnání se sledováním provedeným Berrutim et al. (18), ve kterém u obdobně malého souboru 112 pacientů byla incidence fraktur 8,9%. Ve stejné studii pak autoři uvádějí medián doby do první kostní příhody 9,5 měsíce, v našem případě pak byl medián 14,3 měsíce. Tyto rozdíly jsou sice nezanedbatelné, ale je možné je vysvětlit jednak poměrně malou velikostí souboru pacientů, a jednak rozdílným designem sledování. V italské studii byli muži sledováni od určitého data nezávisle na datu stanovení diagnózy kostních metastáz, zatímco my jsme záznamy pacientů sledovali po celou dobu od zjištění této diagnózy.

Pokud se zaměříme na podávání bisfosfonátů, byl celkový podíl paciento-dní s bisfosfonáty malý (12,1% všech paciento-dní s kostními metastázami) a jednoznačně převládal perorálně podávaný klodronát a to i přesto, že v provedených studiích nebyl signifikantně prokázán jeho pozitivní účinek (viz výše).

Nahlédneme-li do současných doporučených postupů mezinárodních onkologických a urologických společností zjistíme, že jejich postoj zcela

určitě nelze označit za jednotný. ASCO (American Society of Clinical Oncology) (19) u karcinomu prostaty a NCI (National Cancer Institute) zmiňují bisfosfonáty jako možnou léčbu, která je zatím ve stádiu klinického hodnocení. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) doporučuje léčbu bisfosfonáty, konkrétně zoledronát, jako součást terapie následující po selhání první linie léčby disseminovaného karcinomu prostaty. Zvážit možnost podávání bisfosfonátů doporučuje NCCN i u osteopenických a osteoporotických pacientů (20). EAU (European Association of Urology) doporučuje zoledronát pro paliativní léčbu hormonálně refrakterního karcinomu prostaty jako jedinou terapii podloženou výsledky alespoň jedné randomizované studie (21). V léčebných postupech BAUS (British Association of Urological Surgeons) nalezneme doporučení pro včasné zahájení terapie zoledronátem jak u symptomatického tak u asymptomatického hormonálně rezistentního karcinomu prostaty metastazujícího do skeletu (22). Mezinárodní konsensuální doporučení publikované v roce 2004 uvádí, že u pacientů s prokazatelnými kostními metastázami hormonálně refrakterního karcinomu prostaty by měla být zahájena léčba intravenózním zoledronátem (23).

České léčebné postupy Masarykova onkologického ústavu léčbu bisfosfonáty u karcinomu prostaty nezmiňují. Standardy léčebné péče Komplexního onkologického centra doporučují podávat bisfosfonáty pro snížení rizika vzniku patologických fraktur. Novotný a Petruželka uvádějí v doporučeném schématu pro nasazení bisfosfonátů zoledronát jako vhodný bisfosfonát pro pacienty s karcinomem prostaty (24).

Role bisfosfonátů v terapii metastáz karcinomu prostaty je odborníky stále živě diskutována. Nicméně faktem zůstává, že v ČR dosud nejsou k dispozici doporučené léčebné postupy pro podávání bisfosfonátů, které by jasně definovaly, kdy terapii zahájit, jak dlouho v ní pokračovat a kdy ji ukončit. Aby bylo podávání bisfosfonátů dostatečně efektivní z hlediska prevence vzniku a recidivy kostních příhod i oddálení první příhody, mělo by být u indikovaných pacientů zahájeno co nejdříve a nemělo by být bezdůvodně přerušováno. Preventivní podávání bisfosfonátů pacientům bez prokázaných kostních metastáz zůstává otázkou pro několik probíhajících rozsáhlých studií.

Mgr. Veronika Vokátá

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

Literatura

1. ÚZIS (Ústav zdravotnických informací a statistiky) Česká Republika.
2. Saad F, Karakiewicz P, Perrotte P. The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer. *World J Urol.* 2005; 23(1): 14–18.
3. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165–176.
4. Žák J, Povýšil C. Přehled o patofyziologii, diagnostice a léčbě kostních metastáz. *Čas. Lék. Čes.*, 138, 1999; 12: 363–365
5. Klener P. Kostní metastázy. Patogeneze, diagnostika a léčba. *Klinická onkologie* 1/2004; 17: 29–32
6. Barni S, Mandala M, Cazzaniga M, Cabiddu M, Cremonesi M. Bisphosphonates and metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 2: ii91–95.
7. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer.* 1997; 15, 80 (8 Suppl): 1546–1556.
8. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2005.
9. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002 Sep; 168(3): 1005–1007.
10. Diel IJ. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: current evidence. *Semin Oncol.* 2001; 28 (4 Suppl 11): 75–80.
11. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátu k léčbě kostního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klinická onkologie* 2005; 18: 172–177
12. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1; 21(17): 3335–3342
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3; 95(17): 1300–1311.
14. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1; 21(23): 4277–4284. Epub 2003 Oct 27.
15. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jun 2; 96 (11): 879–882.
16. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17 (6): 986–9. Epub 2006 Mar 13
17. Vokatá V, Odrážka K, Kuběna A, Vlček J. Retrospektivní analýza klinické praxe léčby metastatického postižení skeletu u pacientek s karcinomem prsu dispenzarizovaných ve dvou centrech v ČR. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 129–134.
18. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R et al. 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(4): 1248–1253.
19. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jul 15; 22 (14): 2927–2941. Epub 2004 Jun 7. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2004 Nov 1; 22 (21): 4435.
20. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2005
21. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2005; 48(4): 546–551.
22. <http://www.baus.org.uk/Display.aspx?item=314>
23. Saad F, Guise T, Hussain A et al. The role of intravenous bisphosphonates in the management of prostate cancer: Treatment guidelines. *Am J Urol Rew* 2004 Feb 2; 2 suppl 2: 9–15.
24. Novotný J, Petruželka L. Zometa: Opravdový krok vpřed? *Klin. Onkol., Roč. 17, č. 4, 2004,* 139–141.