

Systemová léčba kostních metastáz karcinomu prostaty

Systemic treatment of bone metastases of prostate cancer

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení LF MU a FN u sv. Anny, Brno

SOUHRN

Kostní metastázy se vyvinou u většiny pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty. Ovlivňují strukturální integritu kosti, projevují se bolestí a kostními příhodami (skeletal-related events, SRE) a jsou primární příčinou snížené kvality života. Bisfosfonáty a denosumab jsou indikovány k prevenci SRE u mužů s metastazujícím karcinomem prostaty.

Klíčová slova: metastazující karcinom prostaty, bisfosfonáty, denosumab

Katolická J. Systemová léčba kostních metastáz karcinomu prostaty. Onkol Revue 2022;9(6):492–496.

SUMMARY

Bone metastases develop in most patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. They affect the structural integrity of bone, manifesting as pain and skeletal-related events (SRE) and are the primary cause of reduced quality of life. The bisphosphonates and denosumab are indicated for the prevention of SRE in men with metastatic prostate cancer.

Key words: metastatic prostate cancer, bisphosphonates, denosumab

Katolicka J. Systemic treatment of bone metastases of prostate cancer. Onkol Revue 2022;9(6):492–496.

ÚVOD

Karcinom prostaty je nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění mužů v České republice.¹ Růst nádorových buněk prostaty je závislý na androgenech a v rámci léčby pokročilého nebo metastazujícího onemocnění základní léčebnou metodou představuje androgenní deprivace. Metastazující karcinom prostaty je heterogenní onemocnění, které prochází od hormonálně senzitivní až po kastročně rezistentní formu. Kost je nejčastějším místem, kde metastatické postižení nacházíme. Většina, téměř 90 % pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) má radiologicky evidentní kostní metastázy a kost je u 80 % z nich první metasta-

tickou lokalitou.² Kostní metastázy vedou ke změnám strukturální integrity kosti a projevují se bolestí a vysilujícími kostními příhodami (skeletal-related events, SRE, **tab. 1**), které jsou často primární příčinou invalidity, snížení kvalita života, popř. smrti. Rozsah kostního postižení u metastazujícího karcinomu prostaty, zejména ve fázi mCRPC, negativně koreluje s přežitím pacienta.³ Na základě dánské studie bylo zjištěno, že muži s metastazujícím karcinomem prostaty mají jednoleté přežití 87 % v případě, že u nich není prokázáno kostní postižení, 47 % s kostními metastázami bez přítomnosti SRE, ale pouze ve 40 % v případě kostního postižení provázeného SRE.⁴

V současné době máme pro léčbu metastazujícího onemocnění k dispozici jak

cytotoxická léčiva, tak hormonální terapii nové generace, a také radiofarmaka, která významně prodlužují celkové přežití takto nemocných mužů.² V rámci podpůrné léčby jsou ale důležité látky zacílené na kost, včetně inhibitorů osteoklastů, jako je kyselina zoledronová^{5,6} a denosumab⁷, které mají, jak bylo prokázáno, nejvyšší účinnost při oddálení a snížení kostních komplikací.

Nejběžnější místa pro metastazování karcinomu prostaty do kostí jsou žebra, páteř a pánev.⁸ Vysoká prevalence kostních metastáz obecně zvyšuje zátěž nemoci. Kostní metastázy způsobují podstatné kostní morbiditu, zejména bolest, která vyžaduje často silná analgetika nebo radioterapii. Výraznou komplikací je patologická zlomenina, komprese míchy,

ale také hypokalcemie a myelosuprese.⁹ V důsledku toho je fyzická, emocionální a funkční pohoda nemocných podstatně snížena. S metastázami související kostní potíže jsou negativními prediktory přežití.³ Celková kostní morbidita výrazně zvyšuje náklady na léčbu pacientů s kostními metastázami.¹⁰ Snížení výskytu SRE nebo prodloužení doby do výskytu SRE je důležité jak z hlediska klinického výsledku, tak z pohledu snížení finanční zátěže nemoci. Je dobré rozlišovat, zda se jedná o symptomatické, klinicky identifikované kostní komplikace (symptomatic skeletal event, SSE), anebo pouze o asymptomatické, radiologicky detekované SRE. Hlavní rozdíl mezi SRE a SSE spočívá v jejich hodnocení. U SRE využíváme systematických radiologických vyšetření, kdežto v detekci SSE se také řídíme podle klinických symptomů pacienta.

TERAPIE ZAMĚŘENÁ NA PREVENCI KOSTNÍCH KOMPLIKACÍ

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty byly první a dlouhou dobu nejrozšířenější přípravky zaměřující se na prevenci komplikací u metastáz do skeletu. Randomizovaná studie fáze III u 643 pacientů s mCRPC a kostními metastázami bez silné bolesti sledovala účinek kyseliny zoledronové (4 mg nebo 8 mg) podané jednou za 3 týdny po 22 cyklů ve srovnání s placebem.⁶ Dávka 4 mg kyseliny zoledronové byla následně, od poloviny hodnocení, podávána všem účastníkům studie kvůli obavám z poškození ledvin. Léčbou kyselinou zoledronovou byl snížen podíl pacientů se SRE ve srovnání s placebem (33 % versus 44 %, $p = 0,021$). Po období sledování 24 měsíců kyselina zoledronová ve srovnání s placebem snížila riziko SRE o 36 % a prodloužila čas do první SRE, i když nebyl hlášen významný rozdíl v přežití.⁵ Bolest kostí (určená podle hodnocení skóre bolesti a analgetickým skóre) byla významně snížena u pacientů užívajících kyselinu zoledronovou. V rámci studie bylo sledováno několik biochemických markerů kostního metabolismu. Poměr močového N-telopeptidu (urinary N-telopeptide, uNTx) ku kreatininu, představující míru kostní resorpce, se během jednoho měsíce od zahájení podání kyseliny zoledronové snížil asi o 70 % (95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] $-72,6$ % až $-66,3$ %) a zůstal potlačen. Po 15 měsících se koncentrace sérové kostní alkalické fosfatázy (bone alkaline phosphatase, bALP), markeru aktivity tvorby osteoblastické

kosti, zvýšily významně více u pacientů ve skupině s placebem než u pacientů, kteří dostávali 4 mg kyseliny zoledronové (33,7 % vs. 0,7 %; $p = 0,001$). Během léčby nebyl mezi jednotlivými rameny zaznamenán rozdíl v době do progresu choroby, výkonnostním stavu nebo ve změnách kvality života.⁶

Denosumab

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie fáze III porovnávala denosumab s kyselinou zoledronovou u pacientů s CRPC a kostními metastázami.⁷ Pacienti dostávali buď 120 mg denosumabu subkutánně plus intravenózní placebo každé 4 týdny oproti 4 mg intravenózní kyseliny zoledronové plus subkutánní placebo každé 4 týdny. U 950 pacientů užívajících denosumab byl medián doby do první SRE výrazně delší než u 951 pacientů užívajících kyselinu zoledronovou (primární cíl, 20,7 měsíce oproti 17,1 měsíce; poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,82; 95% CI 0,71–0,95; $p = 0,008$). Nebyl pozorován

žádný rozdíl v přežití, celková kostní morbidita byla nižší ve skupině s denosumabem. Doba do progresu onemocnění se mezi jednotlivými rameny nelišila. Také změny v mediánu sérových koncentrací prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen, PSA) a bolesti kostí byly obdobné. Medián poklesu kostních markerů (uNTx a bALP) byl významně vyšší u pacientů, kteří dostávali denosumab, ve srovnání s kyselinou zoledronovou. Celkové zhodnocení uvádí **tab. 2**.

TOXICITA LÁTEK CÍLENÝCH NA OSTEOKLASTY

Nefrotoxicita je nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou související s léčbou bisfosfonáty, zejména po intravenózním podání. Monitorování koncentrace sérového kreatininu před každou dávkou, úprava dávky podle clearance kreatininu a vyvarování se rychlé infuze (infuze by neměla trvat < 15 minut) snižují riziko poškození funkce ledvin v důsledku podání kyseliny zoledrono-

Tab. 1 Definiční kostních příhod

<ul style="list-style-type: none"> › Patologická zlomenina › Radioterapie kosti › Operace kosti › Komprese míchy › Změna antineoplastické terapie k léčbě bolesti kostí*
Symptomatické kostní příhody
<ul style="list-style-type: none"> › Použití zevní radioterapie k úlevě symptomů kostního postižení › Symptomatická zlomenina kosti › Operace kosti › Symptomatická komprese míchy

* parametr užívaný pouze Saad et al.

Zdroj: upraveno podle citací 5 a 6

Tab. 2 Účinnost a bezpečnost podle studie fáze III srovnávající denosumab a kyselinu zoledronovou u pacientů s karcinomem prostaty

Cíl	mCRPC
Účinnost: Medián doby do první kostní komplikace	20,7 měsíce denosumab vs. 17,1 měsíce ZOL; $p = 0,0008$ pro superioritu
Účinnost: Kumulativní riziko kostních komplikací	HR = 0,82; $p = 0,008$ pro denosumab vs. ZOL
Bezpečnost: Reakce akutní fáze	8 % denosumab vs. 18 % ZOL; $p =$ nehodnoceno
Bezpečnost: Hypokalcemie	13 % denosumab vs. 6 % ZOL; $p < 0,0001$
Bezpečnost: Zhoršení renálních funkcí	15 % denosumab vs. 16 % ZOL; $p =$ nehodnoceno
Bezpečnost: Osteonekróza čelisti	2 % denosumab vs. 1 % ZOL; $p = 0,09$

HR – poměr rizik, hazard ratio; ZOL – kyselina zoledronová

Zdroj: upraveno podle citací 6 a 7

vé. Mezi další potenciální toxické účinky po první infuzi patří i bolest kostí a příznaky podobné chřipce.¹¹ Naopak denosumab nezpůsobuje nefrotoxicitu a je bezpečný bez ohledu na renální funkci.¹² Hypokalcemie je nejčastěji asymptomatická; ve studii fáze III u pacientů s CRPC a kostními metastázami se vyskytovala častěji u denosumabu než u kyseliny zoledronové (13 % vs. 6 %; $p < 0,0001$).⁷ V integrované analýze 5 723 pacientů ze tří randomizovaných studií fáze III byl bezpečnostní profil pro denosumab lepší než u kyseliny zoledronové.¹³ Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat kalcium a vitamin D. U pacientů léčených bisfosfonáty a denosumabem byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby pacientům doporučujeme, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel.^{11,12}

Existuje jisté riziko osteonekrózy čelisti během léčby jak bisfosfonáty, tak denosumabem (1,3 % a 1,8 % ve srovnávací studii). Výskyt osteonekrózy čelisti se zvyšuje s časem užívání.¹⁴ Nedávná zjištění dlouhodobé bezpečnosti prokázala výskyt potvrzené osteonekrózy čelisti 1,1 % během prvního roku podávání léčby denosumabem, 3,7 % ve druhém roce a 4,6 % ročně následně.¹⁵ Pozoruhodný je fakt, že malé zvýšené riziko osteonekrózy čelisti v onkologické populaci bylo spojeno se současným podáváním glukokortikoidů.¹⁴ To je zvláště zajímavé zejména při léčbě abirateron acetátem, která je podávána v kombinaci s nízkou dávkou prednisonu.¹⁶ Nicméně nárůst osteonekrózy čelisti spojený s podáním abirateron acetátu nebyl dosud hlášen. Sledování osteonekrózy čelisti bylo začleněno i do studií s abirateronem (COU-AA-301 nebo COU-AA-302), na rozdíl od pivotních studií s denosumabem.¹⁴ Ke snížení rizika osteonekrózy čelisti European Society for Medical Oncology (ESMO) mimo jiné doporučuje preventivní zubní vyšetření a opatření před zahájením léčby, udržování dobré hygieny ústní dutiny a vyhýbání se invazivním stomatologickým zákrokům během léčby.¹⁷

NAČASOVÁNÍ LÉČBY A KOMBINACE S NOVÝMI LÉČEBNÝMI MOŽNOSTMI

Významná je otázka načasování zahájení léčby denosumabem nebo bisfosfonáty. Existují určité důkazy, které naznačují, že prokazují lepší účinnost při zahájení podání před nástupem kostní bolesti. Nicméně, v běžné praxi někteří lékaři čekají až na účinek protinádorové terapie

a léčbu denosumabem nebo bisfosfonáty nasazují až poté, co byla pozorována symptomatická progresse.

Odborné společnosti, jak National Comprehensive Cancer Network, tak ESMO v rámci svých doporučení schvalují podání denosumabu a také bisfosfonátů (tab. 3, 4).^{18,19} Optimální načasování pro zahájení takové léčby, její optimální intenzita (dávka a frekvence) a také optimální délka léčby u mužů s CRPC jsou ale nejasné.¹⁶ Informace z reálné klinické praxe jsou velmi optimistické. V rámci sledování léčby bisfosfonátem nebo denosumabem v šesti zemích Evropské unie 74 % ($n = 1 454$) z 1 971 pacientů s pokročilým karcinomem prostaty a kostními metastázami ve fázi mCRPC dostávalo jednu z těchto látek, a to celkem 75 % ($n = 335/449$) nemocných užívajících abirateron acetát, 67 % ($n = 99/148$)

pacientů užívajících enzalutamid a 70 % ($n = 7/10$) příjemců radia-223.²⁰

Dnes je důležité využívat přínos bisfosfonátů a denosumabu v souladu s novými léčebnými možnostmi, zvážit nejvhodnější dávku, frekvenci a délku léčby za účelem optimalizace použití všech terapií.²¹ Mechanismy účinku nových léků u metastazujícího karcinomu prostaty, bisfosfonátů a denosumabu jsou poměrně dobře známy a zdá se, že se zaměřují na různé aspekty „začarovaného cyklu“ spojeného s nádorovou destrukcí kostí. To umožňuje zdůvodnění možného aditivního účinku na kost. Enzalutamid, abirateron acetát, taxany a radium-223 primárně samy cílí na nádorové buňky. Je tedy možné, že při poklesu nádorové zátěže, resp. aktivity v rámci kostního mikroprostředí¹⁶ po léčbě novými přípravky je méně

Tab. 3 NCCN guidelines verze 4.2022 / karcinom prostaty

U pacientů s CRPC s kostními metastázami denosumab a kyselina zoledronová – prevence kostních komplikací zahrnujících fraktury, komprese míchy nebo potřebu chirurgického řešení, případně radioterapie
Ve srovnání s kyselinou zoledronovou je denosumab superiorní v prevenci kostních komplikací
Denosumab (preferovaný) je podáván s.c. každé 4 týdny; ačkoli monitorování renálních funkcí není indikováno, denosumab není doporučován u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min
Všichni nemocní léčení denosumabem by měli být současně léčení vitamínem D a kalcíem s pravidelným sledováním sérové koncentrace kalcia
Osteonekróza: riziko stoupá po extrakci zubu, špatné dentální hygieně nebo zubního aparátu; zhodnocení stavu chrupu před zahájením terapie denosumabem
Optimální délka terapie denosumabem zůstává nejistá
Toxicita denosumabu po předchozím podání kyseliny zoledronové zůstává nejistá

CRPC – kastročně rezistentní karcinom prostaty, castration resistant prostate cancer; NCCN – National Comprehensive Cancer Network Zdroj: upraveno podle citace 18

Tab. 4 ESMO guidelines / karcinom prostaty

Zoledronát nebo denosumab jsou doporučovány u pacientů s CRPC a kostními metastázami, ať už jsou symptomatické, či nikoli
Zoledronát nebo denosumab jsou doporučovány u pacientů s pokročilým karcinomem plic, karcinomem ledvin a jinými solidními nádory s předpokládanou délkou života 3 měsíce a klinicky významnými kostními metastázami
Denosumab by měl být podáván každé 4 týdny. Prodlužování intervalů nad tuto frekvenci nelze v současnosti doporučit
Přerušení léčby po libovolné době jiné, než je možné u pacientů s oligometastatickým kostním onemocněním, v remisi onemocnění se nedoporučuje
Před zahájením léčby by pacienti měli absolvovat stomatologické vyšetření a, je-li to možné, kompletní invazivní stomatologické ošetření
Je doporučována korekce deficitu vitamínu D a suplementace vitamínu D adekvátním příjmem kalcia po celou dobu léčby k udržení normální koncentrace kalcia v séru

CRPC – kastročně rezistentní karcinom prostaty, castration resistant prostate cancer; ESMO – European Society for Medical Oncology Zdroj: upraveno podle citace 19

přítomných nebo uvolněných cytokinů ze sníženého počtu nádorových buněk. Celkově by tedy mohla být menší stimulace osteoklastů a menší kostní resorpce vedoucí k menší destrukci kosti, která by následně vedla k nižší hladině kostní bolesti a delší době do vzniku kostních komplikací. Použití bisfosfonátů nebo denosumabu v kombinaci s novými léčivými by mohlo aditivním způsobem maximalizovat jejich výhody, jak například ukazují výsledky přídatného účinku na celkové přežití při současném užívání denosumabu a radia-223 v programu včasného přístupu k léčbě.²²

Indikace u mCRPC s kostními metastázami pro denosumab a bisfosfonáty je podložena jak klinickými studiemi, tak reálnou praxí. Chybí však údaje pro metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty (metastatic hormonal sensitive prostate cancer, mHSPC). V randomizované kontrolované studii zkoumající použití kyseliny zoledronové u mužů užívajících androgen deprivační terapii pro mHSPC (CALGB 90202) s kostními metastázami nebyl pozorován žádný významný přínos, pokud jde o medián do první SRE (31,9 měsíce u zoledronátu oproti 29,8 měsíce u placeba; $p = 0,39$) a celkové přežití ($p = 0,29$).²³ Na druhé straně, při dosažení kompletní remise zoledronát snížil riziko SRE o 36 % ve srovnání s placebem ($p = 0,002$), přičemž významně prodloužil čas do první SRE (488 dnů vs. 321 dnů; $p = 0,002$). V rámci studie byli zařazeni muži ve věku alespoň 18 let s histologicky potvrzeným adenokarci-

nomem prostaty, alespoň jednou kostní metastázou pomocí radiografického zobrazení (kostní sken, magnetická rezonance, výpočetní tomografie nebo prosté rentgenové snímky) a výkonostním stavem podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2. Všichni pacienti měli clearance kreatininu (vypočítaná Cockcroftovou–Gaultovou rovnicí) > 30 ml/min. Pacienti dostávali androgen deprivační terapii (androgen deprivation therapy, ADT) (bilaterální orchiektomie, agonista hormonu uvolňujícího gonadotropin nebo antagonistu hormonu uvolňujícího gonadotropin) po dobu ≤ 6 měsíců před randomizací a pokračovali v ADT po celou dobu studie. Pacienti léčení intermitentní ADT nebyli vhodní. Není ale přesně specifikováno, jaké procento představovali nemocní s níže rizikovým karcinomem, zda bylo onemocnění provázeno algickým syndromem, případně lokalizace kostního postižení. V rámci klinické studie pro mHSPC vysokého rizika LATITUDE (abirateron acetát + ADT vs. placebo + ADT) byl prokázán přínos jak pro celkové přežití, tak pro dobu do radiologické progresy a všechny ostatní sekundární cíle, včetně času do další symptomatické kostní příhody. Podání denosumabu nebo bisfosfonátu nebylo u zařazených pacientů zakázáno.²⁴

Nové léčebné možnosti získali díky darolutamidu, enzalutamidu a apalutamidu také pacienti s nemetastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (M0 CRPC). Randomizovaná klinická studie fáze III hodnotila přínos

denosumabu oproti placebu právě v této fázi choroby. Nemocní v počtu 1 432 s M0 CRPC s vysokým rizikem kostních metastáz (PSA > 8 ng/ml a/nebo doba zdvojnásobení PSA ≤ 10 měsíců) byli randomizováni k podávání denosumabu vs. placeba (716 : 716). Denosumab významně prodloužil přežití bez kostních metastáz o 4,2 měsíce: medián přežití byl 29,5 měsíce pro denosumab (95% CI 25,4–33,3) vs. 25,2 měsíce (95% CI 22,2–29,5) pro placebo; HR 0,85 (95% CI 0,73–0,98; $p = 0,028$). Denosumab významně oddálil dobu do první kostní metastázy: 33,2 měsíce (95% CI 29,5–38,0) vs. 29,5 měsíce (95% CI 22,4–33,1) pro placebo; HR 0,84 (95% CI 0,71–0,98; $p = 0,032$). Celkové přežití bylo bez rozdílu: denosumab 43,9 měsíce (95% CI 40,1 až nelze odhadnout) vs. placebo 44,8 měsíce (95% CI 40,1 až nelze odhadnout); HR 1,01 (95% CI 0,85–1,20; $p = 0,91$). Nežádoucí účinky byly vyšší ve skupině aktivně léčené: 5 % pacientů s podáváním denosumabu mělo osteonekrózu čelisti vs. 0 % v případě placeba. S ohledem na nežádoucí účinky nebyl denosumab pro léčbu M0 CRPC doporučen.²⁵

ZÁVĚR

Lze říci, že přidání denosumabu nebo bisfosfonátů ke komplexní léčbě metastazujícího karcinomu prostaty do kostí má trvalý potenciál poskytnout klinický přínos v prevenci kostních komplikací, denosumab s výhodou subkutánního podání a bez nefrotoxického nežádoucího účinku.

LITERATURA

1. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Novotvary 2018 ČR. Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice [online]. Praha: ÚZIS ČR, 2018. Dostupné na: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>
2. Body JJ, Casimiro S, Costa L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. *Nat Rev Urol* 2015;12:340–356.
3. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;7:948–957.
4. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010;84:162–167.
5. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. 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;96:879–882.
6. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458–1468.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–822.
8. Wang C, Shen Y. Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2012;33:379–383.
9. Von Moos R, Sternberg C, Body JJ, Bokemeyer C. Reducing the burden of bone metastases: current concepts and treatment options. *Support Care Cancer* 2013;21:1773–1783.
10. Hagiwara M, Delea TE, Saville MW, Chung K. Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16:23–27.
11. European Medicines Agency. SPC Zometa [online]. Dostupné na: www.ema.europa.eu/en/

- documents/product-information/zometa-epar-product-information_cs.pdf
12. European Medicines Agency. SPC Xgeva [online]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_cs.pdf
 13. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48:3082–3092.
 14. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341–1347.
 15. Stopeck AT, Warner DJ. Response to letter to the editors: Safety of long-term denosumab therapy [online]. *Support Care Cancer* 2017;25:353–355.
 16. Saad F, Sternberg, C, Mulders PFA, et al. The role of bisphosphonates or denosumab in light of the availability of new therapies for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2018;568:25–37.
 17. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii124–37.
 18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) with NCCN Evidence Blocks™ [online]. Accessed February 2022. Dostupné na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>
 19. European Medicines Agency. ESMO clinical practice guidelines: genitourinary cancers [online]. Accessed February 2022. Dostupné na: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers>
 20. Body JJ, Henry D, von Moos R, et al. Bone target agent treatment patterns and the impact of bone metastases on prostate cancer patients in a real world setting [poster]. Presented at the 18th ECCO–40th ESMO European Cancer Congress 2015:P298.
 21. Gillessen S, Omlin A, Attard G, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589–604.
 22. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;2016:1306–1316.
 23. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 32:1143–1150.
 24. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352–360.
 25. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39–46.