

Revijalni članak

Review article

BENEFITI PRIMENE ZOLEDRONSKE KISELINE KOD KOŠTANIH METASTAZA KARCINOMA PROSTATE (Zoledronska kiselina)Dejan Đorđević^{1,2}

1Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija
2Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

BENEFITS OF USE OF ZOLEDRONIC ACID IN CARCINOMA PROSTATE BONE METASTASES (zoledronic acid)Dejan Đorđević^{1,2}

1Urology Hospital, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia
2School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Sažetak

U razvijenim zemljama, ACP je najčešće dijagnostikovan karcinom kod muškaraca. Kosti su predilekciono mesto za razvoj metastaza kod ovog karcinoma i pacijenti sa uznapredovalom bolešću imaju veliku učestalost koštanih metastaza 65–75%. Metastaze kod CaP su osteoplastne. Glavna komplikacija skeletnih metastaza je razvoj skletnih događaja (Skeletal Related Events –SREs). Razvoj koštanih metastaza je vrlo složen proces, gde postoji interakcija između ćelija karcinoma prostate, normalnih ćelija kostiju, kao i njihove mikrookoline (koštanog matriksa). Jedan od načina lečenja koštanih metastaza karcinoma prostate je koštana target terapija, u koju spada i terapija bisfosfonatima. Zoledronska kiselina je jedini bisfosfonat za koji je kliničkim studijama potvrđeno da odlaže nastanak razvoja skeletnog događaja, kao i ukupnu učestalost skeletnih događaja.

Gljučne reči: metastatski karcinom prostate; skeletni događaji; bisfosfonati, zoledronska kiselina

Uvod

U razvijenim zemljama, karcinom prostate (CaP) je najčešće dijagnostikovan karcinom kod muškaraca, sa preko 1.100.000 novih slučajeva godišnje, širom sveta.

Kosti su predilekciono mesto za razvoj metastaza kod ovog karcinoma i pacijenti sa uznapredovalom bolešću imaju veliku učestalost koštanih metastaza. Prema autopsijskim podacima, učestalost sekundarnih depozita u kostima iznosi čak 65–75%. Kod CaP metastaze su osteoplastne, što izaziva pojačanu osteoplastnu aktivnost. Glavna komplikacija koštanih metastaza je razvoj skletnih događaja¹⁻⁵.

Autor za korespondenciju: Dr Dejan Đorđević, Klinika za urologiju, Klinički centar Srbije, Resavska 51, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: +381063640730, E-mail: dejanurl@gmail.com

Abstract

In developed countries, prostate cancer is the most common type of cancer diagnosed among men. In this cancer, bone represents a preferential site of metastases, and patients with advanced disease have a very high incidence of bone metastases. These bone metastases are typically osteosclerotic. The main complication of bone metastases are development of skeletal related events (SREs). The mechanisms underlying the bone metastases formation are complex and involve interaction among the prostate carcinoma cells, normal skeletal cells and bone microenvironment. Bone-targeted agents in prostate cancer are one of therapeutic options which comprise bisphosphonates. Only zoledronic acid is bisphosphonate which is clinically confirmed to delay development of SREs and decrease the incidence of SREs.

Key words: Metastatic prostate cancer, skeletal related events, bisphosphonates, zoledronic acid

Prema poslednjoj klasifikaciji, pod skeletnim događajima se podrazumevaju: patološke frakture kostiju (vertebralne i nevertebralne), kompresija kičmene moždine, kao i potreba za hirurijom ili radioterapijom koštanih metastaza sa ciljem prevencije i lečenja patoloških fraktura i kompresije kičmene moždine, kao i palijacije bola⁶.

Prema kliničkim studijama, u periodu posmatranja od 15 meseci, skoro polovina (44,2%) pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate (mCaP) će doživeti najmanje jedan skeletni događaj (SREs). SREs mogu imati značajan uticaj na preživljavanje kod pacijenata sa mCaP. Pacijenti koji nemaju SREs-a u prvih 6 meseci imaju duže

Author for correspondence: Dr Dejan Đorđević, Urology Hospital, Clinical centre of Serbia, Belgrade, Serbia, Resavska 51 street, 11000 Beograd, Srbija, Email: dejanurl@gmail.com, Phone: +381063640730

preživljavanje u poredjenju sa pacijentima kod kojih postoji jedan ili više SREs-a u prvih 6 meseci. Kao i kod drugih tumora, kod pacijenata sa mCaP, učestalost patoloških fraktura je povezana sa značajno kraćim preživljavanjem i sa znatno lošijim kvalitetom života^{7,8}.

Patofiziologija metastaza

Tokom čitavog života se svakodnevno odvija obnova kostiju, tzv. remodeliranje. To je proces koji podrazumeva osteoklastima posredovanu koštanu resorpciju sa sledstvenom osteoblastima indukovanom koštanom apozicijom. To je vrlo dinamičan proces i uključen je veliki broj stem ćelija, kao i veliki broj faktora rasta i citokina, što ima i ključnu ulogu za nastanak i razvoj skeletnih metastaza⁷.

Razvoj koštanih metastaza je vrlo složen proces, gde postoji interakcija između ćelija karcinoma prostate, normalnih ćelija kostiju, kao i njihove mikrookoline (koštanog matriksa). Još davne 1889. godine, Paget je opisao ovaj proces kao „seme i plodno tlo”, gde su ćelije tumora „seme” kojima treba „plodno tlo” ili „zemlja” da bi uspele da se razviju na tzv. metastatskim mestima. Koštano tkivo je idealno „tlo/zemljište” zbog prisustva brojnih faktora rasta i citokina koji se oslobađaju tokom remodelaže, kao i tokom unakrsne reakcije koštanih i kancerskih ćelija⁸. U metastatskoj kaskadi, prvi korak je prihvatanje tumorskih ćelija od strane koštanog tkiva. Taj proces se ne odvija slučajno, u koštanom matriksu se stvaraju hemotaktički faktori odgovorni za migraciju hematopoetskih stem ćelija u koštanu srž. Normalno, ove ćelije su lokalizovane na specifičnim mestima, tzv. nišama za hematopoetske stem ćelije, gde mogu da budu u stanju mirovanja ili mogu da se aktiviraju i dalje dele i diferenciraju. Važan hemotaksni faktor je stromal-derived factor-1 (SDF-1), takođe poznat kao CXCL12. On se uglavnom sintetise u osteoblastima i interakcijom sa specifičnim (CXCR4) receptorima na hematopoetskim stem ćelijama indukuje njihovo smeštanje u koštanoj srži. Neke predkliničke studije su pokazale da postoji značajna ekspresija CXCR4 receptora na površini ćelija karcinoma prostate. To znači da su ćelije karcinoma prostate u stanju da se takmiče sa hematopoetskim stem ćelijama za mesto u niši koštane srži

i, ukoliko do ovoga dođe, da se ćelije karcinoma privuku i adheriraju. U kosti dolazi do formiranja tzv. onko-niše, u kojoj ćelije karcinoma mogu da ostanu u stanju mirovanja ili mogu da se aktiviraju i da dovedu do kolonizacije i invazije¹⁰⁻¹³.

Tokom metastatske kolonizacije kostiju, ćelije karcinoma prostate ometaju fiziološko remodeliranje kostiju zbog oslobađanja parakrinih faktora, koji su uključeni u fiziološku regulaciju i osteoklastne i osteoblastne aktivnosti. Na samom početku, ključna faza ovog procesa je abnormalno povećana osteoklastima posredovana resorpcija kostiju, koja nastaje posredstvom nekoliko faktora rasta i citokina, kako što su: transformišući faktor rasta b1 (TGF b1), parathyroid hormone-related peptide i interleukin⁶. Ovi faktori dovode do aktivacije puta receptor aktivatora nuklearnog faktora kapa B i njegovog liganda – the receptor activator nuclear kappa B (RANK) / RANK ligand (RANKL) pathway, koji ima glavnu ulogu u regulaciji resorpcije kostiju. Osteoblasti proizvode RANKL, koji se vežu za svoje RANK receptore, koji se nalaze na površini osteoklasta, favorizujući maturaciju, preživljavanje i aktivnost osteoklasta. Pojačana osteoliza je ključna za zasejavanje ćelija karcinoma prostate, takođe, povezana je i sa oslobađanjem iz koštanog matriksa nekoliko faktora rasta i faktora preživljavanja, odgovornih za progresiju tumora. U narednoj fazi metastatske kolonizacije i invazije postoji ekscesivna koštana apozicija, koja postaje dominantna u odnosu na resorpciju, što je, takođe, uslovljeno sledećim faktorima rasta: osnovni fibroblastni faktor rasta (basic fibroblast growth factor), koštani morfogeni protein (bone morphogenic proteins), endothelin-1 (ET-1), tumorski faktor rasta b1 (tumor growth factor b1) i insulin-like growth factor 1, koji se oslobađaju od strane ćelija karcinoma, kao i od strane koštanog matriksa i stimulišu i osteoblastnu aktivnost i proliferaciju karcinoma. Ćelije karcinoma prostate mogu, takođe, da doprinesu koštanoj apoziciji, dobijajući iste funkcionalne aktivnosti kao i osteoblasti, tzv. osteomimicry. Ova složena interakcija između koštane mikrookoline i ćelija karcinoma dovodi do začaranog kruga koji indukuje progresiju koštanih metastaza^{9,14,15}.

Iako su kod CaP metastaze u kostima osteoblastnog tipa, dominira proces osteolize, koji se takođe neprestano odvija i to je neposredni uzrok nastanka skeletnih događaja. Pojačana osteolitička

aktivnost nije ograničena samo na mestima gde su metastaze, već je generalizovan proces. Uzrok tome je sekundarni hiperparatireodizam, zbog tzv. sindroma gladi kostiju. To je metabolički poremećaj gde zbog povećane osteoblastne aktivnosti postoji pojačana ugradnja kalcijuma u koštano tkivo, što dovodi do hiperparatireodizma, kao odgovora na pad serumskog kalcijuma. Kompenzatorno povećanje sekrecije paratireoidnog hormona je odgovorno za pojačanu osteoklastnu aktivnost i na udaljenim mestima u kostima, nezvano od mesta samih metastaza. Treba napomenuti još jedan dodatni uzrok resorpcije kostiju, a to je jatrogena osteoporoza, kao posledica androgene deprivacione terapije^{9,15,16}.

Terapija

Jedan od načina lečenja koštanih metastaza karcinoma prostate je koštana ciljuna (target) terapija. Lekovi koji se u ovom modalitetu lečenja koriste su bisfosfonati, lekovi koji inhibišu aktivnost osteoklasta, i denosumab, humano monoklonsko antitelo koje blokira osteoklaste, vezivanjem i blokadom RANKL, čime ga inaktiviše. Bisfosfonati su analozi neorganskog pirofosfata i imaju veliki afinitet za deponovanje u kostima. Postoje 2 klase bisfosfonata: klasa koja ne sadrži azot –N (etidronat, clodronat, tiludronat) i bisfosfonati koji sadrže azot – N (pamidronat, neridronat, olpadronat, alendronat, ibandronat, risedronat i zolendronat). Kliničke studije i klinička praksa su pokazali da najveći značaj od bisfosfonata ima zolendronska kiselina, kada je u pitanju tretman koštanih metastaze kod karcinoma prostate¹⁷.

Bisfosfonati inhibišu koštanu resorpciju primarnim delovanjem na osteoklaste i, iako su metastaze kod karcinoma prostate osteoblastne, dominantna je generalna osteoliza. Mehanizam dejstva je taj što su bisfosfonati u hemijskom pogledu slični pirofosfatima i blokiraju enzime koji koriste pirofosfate i remete metaboličke procese u osteoklastima. Takođe, za bisfosfonate je karakteristično da imaju afinitet za kalcijum i da se vezuju se za njega. S obzirom na to da su kosti najveći depo kalcijuma u ljudskom telu, bisfosfonati se u najvećoj meri i akumuliraju u kostima. Bisfosfonati, kad dospu u kosti i kada ih osteoklasti „pojeduju” (ingestija), blokiranjem različitih enzima dovode do inhibicije razvoja i aktivnosti osteoklasta, a dovode i

do njihove apoptoze. Razlika između bisfosfonata sa azotom i bez njega je u tome što blokiraju različite enzime i različite metaboličke procese, ali je suština ista, blokada i apoptoza osteoklasta, tj. redukcija osteolize. Grupa bisfosfonata bez azota se zbog izraženih negativnih efekata više ne koristi za terapiju koštanih metastaza. **Zoledronska kiselina** se pokazala kao klinički najefikasnija u terapiji koštanih metastaza kod karcinoma prostate, i prva je odobrena za lečenje koštanih metastaza kod kastraciono rezistentnog karcinoma prostate. Zoledronska kiselina je treća generacija bisfosfonata.

U studiji Saad F i saradnika (2002) pokazano je¹⁸:

- da je znatno više pacijenata u placebo grupi imalo skeletne događaje u odnosu na one koji su primali 4 mg zoledronske kiseline (44,2% nasuprot 33,2%)
- da je srednje vreme do prvog skeletnog događaja bilo znatno kraće u placebo grupi nego u grupi koja je primala 4 mg zoledronske kiseline (321 nasuprot 488 dana)
- da su urinarni markeri koštane resorpcije bili statistički značajno niži kod pacijenata koji su primali zoledronsku kiselinu nego kod pacijenata u placebo grupi (P = 0,001)
- da su bol i analgetski skor znatno veći u placebo grupi nego kod pacijenata koji su primali 4 mg zoledronske kiseline
- da zoledronska kiselina (4 mg) redukuje skeletne događaje kod pacijenata sa metastatskim kastraciono rezistentnim karcinomom prostate (CRCP).

Takođe, dve godine kasnije (2004), isti autor je potvrdio terapijski značaj zoledronske kiseline u lečenju metastaza kastraciono rezistentnog karcinoma prostate¹⁹ i da je:

- smanjena učestalost skeletnih događaja kod muškaraca sa metastatskim kastraciono rezistentnim kancerom prostate
- manji broj pacijenata u grupi koja je primala 4 mg zoledronske kiseline nego u placebo grupi imao najmanje jedan skeletni događaj (38% nasuprot 49%)
- godišnja incidencija skeletnih događaja bila 0,77 za grupu koja je primala 4 mg zoledronske kiseline u odnosu na 1,47 za placebo grupu (P = 0,005)
- srednje vreme do pojave prvog skeletnog događaja

đaja bilo znatno duže za grupu koja je primala 4 mg zoledronske kiseline u odnosu na placebo grupu ($P = 0,009$)

- u odnosu na placebo grupu, grupa koja je primala 4 mg zoledronske kiseline redukovala tekući rizik od skeletnog događaja za 36% (risk ratio = 0.64, 95% CI = 0.485 nasuprot 0,845; $P = 0,002$)
- manja učestalost skeletnih događaja kod pacijenata iz zoledronske grupe nego kod pacijenata u placebo grupi, bez obzira da li su imali neki skeletni događaj pre ulaska u studiju
- dugotrajna primena 4 mg zoledronske kiseline bezbedna i da obezbeđuje dugotrajnu kliničku korist za muškarce sa metastatskim kastraciono rezistentnim karcinom prostate.

U *TRAPEZE* studiji²⁰ je pokazano da je u uznapredovaloj fazi bolesti, kada se zoledronska kiselina daje zajedno sa docetakselom, zoledronska kiselina pokazala znatno produženo vreme do pojave skeletnog događaja (HR: 0,76; $p = 0.008$), što je potvrdilo njenu upotrebu za lečenje koštanih metastaza kastraciono rezistentnog karcinoma prostate.

Kod pacijenata sa visoko rizičnim nemetastatskim lokalizovanim karcinomom prostate (Gleason score 8–10, node-positive disease, or PSA 20 ng/ml) nije pokazano da zoledronska kiselina redukuje učestalost razvoja metastaza u odnosu na placebo grupu, ali je u ovoj studiji zoledronska kiselina aplikovana jednom u 3 meseca, tako da ovu studiju možemo da posmatramo sa rezervom (17,1%, sa primenom zoledronske kiseline, nasuprot 17,0%, bez terapije; $p = 0,95$)²¹.

Praktično sve nove studije su ispitivale značaj zoledronske kiseline (ZK) samo kod metastatskog, ali kastraciono rezistentnog CaP.

Studija Thomas J i saradnika²² je jasno pokazala značaj primene zoledronske kiseline i kod metastatskog ali hormon senzitivnog karcinom prostate. Ispitivanje je vršeno u pogledu efekta na mineralnu gustinu kostiju, zatim na pojavu skeletnih događaja, na promene biohemisjkih markera resorpcije kostiju, kao i na bezbednost davanja ovoga leka. Dokazano je da androgena deprivaciona terapija (ADT), kao standard u lečenju metastatskog CaP, može da dovede do smanjenja mineralne gustine kostiju, odnosno osteoporoze i osteopenije, što povećava rizik od frakture¹⁰. Ova studija je pokazala

da se mineralna gustina lumbalne kičme i zgloba kuka značajno povećala kod pacijenata koji su tretirani ZK. Srednji porast gustine je bio značajan i u lumbalnoj kičmi (7,7%, $P = 0,001$) i u zglobu kuka (3,6%, $P = 0,001$), bez obzira na početne vrednosti mineralne gustine.

Ovo je prva studija koja je ispitivala delovanje ZK kod metastatskog ali hormon senzitivnog CaP. Tokom studije, 178 pacijenata (88,1%) nije imalo skeletni događaj i samo 24 pacijenta je imalo skeletni događaj i to: 18 (8,9%), i 6 (3%), multiple SREs. Posle 410 dana, oko 75% pacijenata nije imalo SREs. Učestalost SREs-a je bila znatno manja u odnosu na studije kod metastatskog ali kastraciono rezistentnog CaP (11,9% nasuprot 33,2%), kao što se i očekivalo, jer su pacijenti u ovoj studiji bili u ranijem stadijumu bolesti. Međutim, ovako mala učestalost SREs-a takođe ukazuje da ZK može da bude vrlo efikasna i u smanjenju učestalosti SREs-a kod pacijenata sa metastatskim-hormonesenzitivnim CaP koji su na ADT. Biohemiski markeri koštanog metabolizma se često koriste u studijama za procenu terapijskog odgovora na antiresorptivne lekove²². Nivo ovih markera se meri kako bi se procenile promene u stepenu koštane resorpcije (NTX) i koštane apozicije (BAP)^{10,21}. Rezultati ove studije su pokazali značajnu i trajnu supresiju biohemisjkih markera koštane resorpcije, ukazujući da ZK smanjuje koštanu resorpciju kod pacijenata sa CaP i koštanim metastazama koji su na ADT. Promene u biohemisjkim markerima, NTX (N telopeptid) i BAP (koštana alkalna fosfataza), bile su niže u odnosu na početne vrednosti (pre Th), tokom čitavog praćenja pacijenata. Nivo pada vrednosti ovih markera je bio od 43,2% do 50,7% za NTX i od 9,1% do 37% za BAP. Srednji nivo smanjenja vrednosti ovih markera je bio za NTX 49,6% i za BAP 47,4%. Takođe, i učestalost renalnih neželjenih dejstava je bila niska. Neželjeni događaji, verovatno povezani sa ZK, su se desili u 5% slučajeva i to su bili sledeći: malaksalost (9%), atralgija (7,7%), pireksija (6,8%), mialgija (6,3%), bol u kostima (5,9%) i rigor. (5%). Nije bilo slučajeva sa teškom alergijskom reakcijom, osteonekrozom ili osteomalacijom vilice. Jedan pacijent je imao blagu, gradus 1, hipokalcemiju. Samo 6 (2,7%) i 10 (4,5%) pacijenata je prekinulo, odnosno odložilo terapiju, zbog suspektnih neželjenih dejstava vezanih za primenu leka.

Indikacije

Prevenција komplikacija na kostima (patoloških fraktura, kompresija kičme, zračenja ili operacija kostiju ili tumorom izazvane hiperkalcemije) kod pacijenata sa uznapredovalim malignitetom koji zahvata i kosti, kao i terapija za odrasle pacijente sa hiperkalcemijom usled malignih bolesti.

Neželjeni efekti terapije²³⁻²⁷

Kao i svi drugi lekovi, i zoledronska kiselina ima svoja neželjena dejstva i to opšta, kao što su malaksalost, anemija, pireksija i edemi donjih ekstremiteta, i specifična: renalna toksičnost (11,5%), osteonekroza vilice, hipokalcemija, akutna reakcija (groznica 20,1% i mialgija 24,8%). Učestalost neželjenih dejstva je bila nešto veća u grupi sa zoledronskom kiselinom nego u placebo grupi. Visoka stopa renalne toksičnosti se dešavala kod pacijenata koji su primali 8 mg zoledronkse kiseline, zbog čega se daje doza od 4 mg. Takođe, zoledronska kiselina je u početku davana u brznoj i.v. infuziji od 5 minuta, što je takođe povezano sa renalnom toksičnošću, zbog čega se sada i.v. infuzija daje 15 minuta. Tako da od kada se zoledronska kiselina aplikuje u dozi od 4 mg i vreme i.v. aplikacije traje 15 minuta, učestalost pogoršanja renalne funkcije je slična kao i u placebo grupi, oko 11,5%. U poslednjim studijama nisu zabeleženi slučajevi **osteonekroze vilice**, ali postoje podaci i o tom neželjenom dejstvu. Prema postojećim podacima, učestalost osteonekroze vilice je manja kod pacijenata koji su primali ZK – 1,3% nego kod pacijenata koji su dobijali denosumab – 1,8%, i najčešće je to bila nekroza mandibule. Kod pacijenata sa osteonekrozom vilice su često prisutni bol u vilici, ispadanje zuba i oralna infekcija. Kod većine pacijenata, u 54% slučajeva, bio je dovoljan konzervativni tretman, kao što je ispiranje usta i antibiotska terapija. Kod 41% pacijenata je bila neophodna ograničena hirurška intervencija i kod samo 4,5% je bila potrebna hirurška resekcija kosti. Faktori rizika za nastanak osteonekroze vilice su lokalni: vađenje zuba, zubna proteza, loša oralna higijena i sistemski: pušenje, DM, anemija, HBI, kortikosteroidi, CHT, Th-antiangiogeneza²⁸⁻³¹.

Hipocalcemija je jedna od mogućih komplikacija. Prema literaturi, gradus 3 ili 4 je viđen kod

1,9% pacijenata lečenih ZK¹⁹. Zato je indikovano da svi pacijenti koji dobijaju ZK istovremeno primaju i oralni kalcijum, 500–1000 mg/dan, i i.j. vitamin D 400, tokom čitavog vremena dok dobijaju ZK. Jedino treba da se obustavi suplementacija oralnim Ca i vitaminom D, ukoliko se razvije hiperkalcemija. Takođe, potrebno je naglasiti da pre Th ZK, nivo kalcijuma u krvi treba da bude normalan i da je potrebno merenje nivoa Ca u krvi tokom terapije ZK. Ukoliko se razvije hipokalcemija, treba da se obustavi ZK i da se nastavi sa davanjem oralnog Ca i vitamina D.

Akutna reakcija pri samoj aplikaciji leka se javlja kod 20–25% slučajeva i obično je blagog karaktera i tretira se analgeticima i antipireticima.

Zaključak

Zoledronska kiselina je treća generacija bisfosfonata, analog neorganskog hidroksiapatita koja inhibicijom osteoklasta redukuje koštanu resorpciju. Zaključuje se da je dugotrajna primena 4 mg zoledronske kiseline bezbedna i da obezbeđuje dugotrajnu kliničku korist za muškarce sa metastatskim kastraciono rezistentnim karcinom prostate. Lek je bezbedan i efikasan. Aplikuje se u dozi od 4 mg u 15-minutnoj i.v. infuziji. Obavezno, treba svakodnevno da se daje i oralni kalcijum 500–1000mg i vitamin D 400 i.j. Pre aplikacije zoledronske kiseline, vrednosti kreatinina i serumskog kalcijuma moraju da budu u granicama referentnih vrednosti.

Literatura:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87–108.
2. Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer* 2008; 16:879–89.
3. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:165–76.
4. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. *Support Care Cancer* 2015; 23:237–47.
5. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:579–84.

6. Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2007.
7. Guise T. Examining the metastatic niche: targeting the microenvironment. *Semin Oncol* 2010; 37(Suppl. 2):S2–S14.
8. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; 110:1860–7.
9. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer* 2007; 15:869–76.
10. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8:98–101.
11. Pedersen EA, Shiozawa Y, Pienta KJ, Taichman RS. The prostate cancer bone marrow niche: more than just 'fertile soil'. *Asian J Androl* 2012; 14:423–7.
12. Weilbaecher K, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:411–25.
13. Sun YX, Wang J, Shelburne CE, Lopatin DE, Chinnaiyan AM, Rubin MA, et al. Expression of CXCR4 and CXCL12 (SDF-1) in human prostate cancers (PCa) in vivo. *J Cell Biochem* 2003; 89:462–73.
14. Msaouel P, Pissimissis N, Halapas A, Koutsilieris M. Mechanisms of bone metastasis in prostate cancer: clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:341–55.
15. Tucci M, Mosca A, Lamanna G, Porpiglia F, Terzolo M, Vana F, et al. Prognostic significance of disordered calcium metabolism in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12:94–9.
16. Rico H, Uson A, Hernandez ER, Prados P, Paramo P, Cabranes JA. Hyperparathyroidism in metastases of prostate carcinoma. A biochemical, hormonal and histomorphometric study. *Eur Urol* 1990; 17:35–9.
17. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. *J Bone Miner Res.* 1997 Sep; 12(9):135–867
18. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458–68.
19. 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; 96:879–82.
20. James ND, Pirrie S, Barton D, et al. Clinical outcomes in patients with castrate-refractory prostate cancer (CRPC) metastatic to bone randomized in the factorial TRAPEZE trial to docetaxel (D) with strontium-89 (Sr89), zoledronic acid (ZA), neither, or both (ISRCTN 12808747) [abstract LBA5000]. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl).
21. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K, Tubaro A, Schulze M, Debruyne F, Huland H, Patel A, Lecouvet F, Caris C, Witjes W. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol.* 2015 Mar; 67(3):482–91
22. Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases.
23. Polascik TJ, Given RW, Metzger C, Julian SR, Vestal JC, Karlin GS, Barkley CS, Bilhartz DL, McWhorter LT, Lacerna LV. *Urology.* 2005 Nov;66(5):1054–9
24. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):327–9.
25. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415–23.
26. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Nov;63(11):1567–75.
27. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):137–45
28. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May;67(5 Suppl):2–12
29. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. Marx RE. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115–7
30. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus

A, Gagel RF, Hortobagyi GN. *J Bone Miner Res.* 2008 Jun;23(6):826-36.

31. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.

32. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8580-7.

33. 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. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1341-7