

Lineamientos para el manejo de la pérdida ósea secundaria a tratamiento para el cáncer

¹Signorelli S,¹Cruz J, ²Cuevas J, ³Febres R, ⁴Rodríguez R, ⁵Plazas R⁺

¹Oncólogo Médico Sub-Jefe Servicio de Oncología, Hospital Militar y ex Asistente Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay; ²Médico Oncólogo Adscrito Departamento de Oncología, Hospital Clínica del Parque, Chihuahua, México; ³Jefe de Oncología Médica, Hospital ISSSTE, León México; ⁴Oncólogo Médico. Profesor de Clínica Médica, Universidad Centro-Occidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela; ⁵Oncólogo Médico. Jefe Servicio de Oncología, Hospital Militar y Profesor Adjunto Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay; ⁺Oncólogo Clínico, Director Oncomedical, Cúcuta, Colombia.

Correspondencia: Signorelli, Silvana, Servicio de Oncología, Hospital Militar y ex Asistente Servicio de Oncología Clínica, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay, 59.82.40.84.237 ssignorelli@hotmail.com
Cruz Baca, Juan, Adscrito al servicio de Oncología, Hospital Clínica del Parque, Chihuahua, México, 6144 12 00 17, 614 427 53 87

Recibido agosto 2005 aceptado noviembre 2005

Resumen

Una importante reunión de especialistas en oncología fue llevada a cabo en Miami Florida, con la participación de oncólogos de varios países de la región (México, Brasil, Colombia, Argentina, Uruguay, Chile etc.) Esta reunión de consenso tuvo el objetivo de compartir los conocimientos recientes de estos clínicos e investigadores sobre diferentes neoplasias y su actualización en el manejo clínico de acuerdo a los principales centros mundiales de investigación y manejo para lograr pautas de tratamiento que sean de utilidad al médico en su práctica diaria. Se eligieron seis diferentes e importantes tópicos oncológicos para su discusión y análisis; en esta publicación ofrecemos el resultado de uno de esos grupos de trabajo cuyo encargo fue puntualizar sobre los lineamientos para el manejo de la pérdida ósea secundaria al tratamiento del cáncer.

Palabras clave.- Pérdida Ósea Inducida por el Tratamiento contra el Cáncer CTIBL (Cancer treatment induced bone loss), metastasis óseas, fracturas patológicas.

Introducción

En años recientes se ha registrado un incremento significativo de toxicidad, tanto aguda como crónica, asociada a regímenes quimioterapéuticos más exitosos, pero actualmente más intensos. En neoplasias malignas que afectan a la población pediátrica, estas coinciden con periodos de rápido desarrollo esquelético con los consecuentes efectos como son baja estatura y osteoporosis en sobrevivientes adultos.¹

Summary

An important Latin American meeting of Oncology experts was carried out in Miami, Florida, with the participation of oncologists from several countries in the region (Mexico, Brazil, Colombia, Argentina, Uruguay, Chile, etc.). This consensus meeting had the aim of sharing the current knowledge this clinicians and researchers have about different type of neoplasia and their clinical management updated according to the latest criteria and guidelines developed by the main research sites around the world, in order to present useful guidelines for physicians in their daily work. With the aim of exploring and discussing six different important oncological topics and establish some useful guidelines. this paper the cancer treatment induced bone loss (CTIBL) is discussed as one of the first and more important issues of cancer treatment, as long as it impacts severely the health and quality of life of the patients, promoting hypercalcemia, osteoporosis, pain and pathological fractures in several skeletal regions (hip, vertebrae, etc.), as well as the start of the bone metastasis development.

Key words.- CTIBL (Cancer treatment induced bone loss), bone metastases, pathological fractures.

Al igual que en los niños, la población adulta no se encuentra exenta de daños óseos secundarios a terapias médicas a largo plazo. De acuerdo a un estudio publicado en el New England Journal of Medicine, dos grupos de investigadores reportaron que el tratamiento de una condición médica primaria dio por resultado una pérdida ósea acelerada.² En otro estudio realizado por Smith et al,³ varones con cáncer de próstata tratados con leuprolida, sufrieron pérdida ósea

rápida, la misma se previno en un grupo de estudio similar con terapia adicional con bisfosfonatos. En otro estudio conducido por Israel et al,⁴ se demostró que mujeres premenopáusicas que usaban glucocorticoides inhalados para el manejo de asma, sufrieron una pérdida ósea mayor comparadas con aquellas que no los usaron. ¿Qué mecanismos comparten ambos agentes en la pérdida ósea? La producción disminuida de hormonas gonadales contribuyó definitivamente a la pérdida ósea en los varones y mujeres estudiados. Los estrógenos son un determinante importante en la densidad ósea en mujeres, y los estrógenos y andrógenos lo son en varones. En otro estudio⁵ se encontró que la pérdida ósea de la cadera total fue 8 veces superior en mujeres ancianas con niveles de estradiol por debajo de 5pg/mL, comparado con mujeres que tenían niveles de estradiol de 10 pg/mL o más. Cuando se administra a largo plazo, la leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de la gonadotropina inhibe la secreción de gonadotropina y la esteroidogénesis ovárica y testicular. En hombres, la leuprolida disminuye dramáticamente los niveles de estradiol al igual que los niveles de testosterona que es el principal sustrato para la producción de estradiol. En los varones estudiados por Smith et al³ la leuprolida redujo dramáticamente los niveles de estradiol de 26 pg a 7 pg por mililitro, declinación ciertamente suficiente para inducir una rápida pérdida ósea.²

Los glucocorticoides alteran los niveles de hormonas gonadales al actuar sobre la pituitaria, gónadas y glándulas adrenales. En la pituitaria, las dosis farmacológicas de glucocorticoides inhiben la respuesta de la hormona luteinizante a la hormona liberadora de la gonadotropina, disminuyendo consecuentemente, la producción de hormonas gonadales. Pueden también inhibir directamente la producción de hormonas gonadales. Los glucocorticoides inhiben la producción de hormonas gonadales, al suprimir la secreción de corticotropina y la producción de androstenediona, un sustrato para la formación tanto de testosterona como de estrona. Los efectos adversos de glucocorticoides orales sobre la densidad mineral ósea están relacionados a la dosis y ocurren en etapas tempranas durante el curso del tratamiento. Una dosis oral de prednisolona (aproximadamente equivalente en potencia a la prednisona), en dosis de hasta 2.5 mg/día se ha asociado a riesgo incrementado de fractura vertebral.²

Pérdida ósea secundaria a quimioterapia Mujeres

Los profesionales de la salud en sociedades occidentales modernas se encuentran con un creciente número de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama. Cómo tratar la menopausia en este grupo de mujeres permanece aún como una pregunta abierta. El uso de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) puede incrementar el riesgo de recurrencia de cáncer.

El diagnóstico temprano y los regímenes anticancerosos han reducido dramáticamente las tasas de mortalidad por cáncer mamario. Las sobrevivientes de cáncer mamario representan el mayor grupo de sobrevivientes por cáncer en Estados Unidos y en el resto del mundo. La mayoría de la casuística de Ca de mama se diagnostica tras la

menopausia, y las mujeres diagnosticadas con Ca de mama en etapa premenopáusica, frecuentemente desarrollan menopausia prematura como resultado de la quimioterapia. Consecuentemente un gran número de sobrevivientes de cáncer de mama tienen que padecer los síntomas y consecuencias de la menopausia, (bochornos, sudoración nocturna, alteraciones en el estado de ánimo y pérdida de la densidad ósea). Información reciente demuestra un incremento en el riesgo de cáncer de mama en las pacientes que reciben TRH. Además a largo plazo no se demostró beneficio sobre mejoría del perfil lipídico, enfermedad cerebrovascular y cardiovascular, sino que al contrario aumenta los riesgos de dichos eventos. Algunas terapias no hormonales pueden ser opciones de manejo de los bochornos, resequeedad vaginal y osteoporosis en dichas pacientes.⁶

Status actual y futuro de la terapia adyuvante en el cáncer de mama

Los tratamientos sistémicos adyuvantes han mejorado el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama temprano. La terapia combinada y, para pacientes con tumores positivos a receptores de estrógenos (ER+) se ha observado que el tratamiento endocrino reduce las frecuencia de recaídas con mejoría en la sobrevida. Nuevas estrategias adyuvantes incluyen la introducción de taxanos en los regímenes quimioterapéuticos adyuvantes, el uso de inhibidores de la aromataza (IA's) en vez de, o adicional a tamoxifeno, y el uso adyuvante de bisfosfonatos. Se ha encontrado que la quimioterapia combinada reduce las probabilidades anuales de recurrencia y muerte por Cancer en mujeres pre y postmenopáusicas. Los beneficios son, no obstante, menores en pacientes mayores de 60 años. Los regímenes basados en antraciclinas y taxanos han demostrado mayor efectividad que los regímenes tradicionales de ciclofosfamida, metrotexato y flurouracilo. La quimioterapia a dosis mieloablativas no ha satisfecho su promesa inicial. Los beneficios de los tratamientos citotóxicos y endocrinos adyuvantes, son adicionales. La supresión ovárica y/o el tamoxifeno aún son tratamientos de elección. Las probabilidades anuales de recaída y muerte se han reducido a un tercio y a un cuarto respectivamente. Se encuentran en progreso varios estudios a gran escala para evaluar el potencial de los IA's en el marco adyuvante. Comparaciones directas con tamoxifeno al igual que el cambiar de tamoxifeno a IA's después de varios años, son estrategias aún en valoración. Existe un estudio que demuestra que la adyuvancia extendida con tamoxifeno y letrozol secuenciales cada uno por 5 años comparado a tamoxifeno seguido de placebo disminuye en un 44% el riesgo de recaída.⁸ Resultados prematuros de uno de estos ensayos que se encuentran evaluando al anastrozol (siglas en inglés para Ensayo ATAC [Arimidex, Tamoxifeno, solo o en combinación]), han reportado una tasa reducida de recaídas después de un seguimiento promedio de 3 años a favor de anastrozol pero a expensas de pérdida acelerada de la densidad ósea, y las estrategias para minimizar los efectos adversos de los IA's se encuentran aún en investigación. Se ha encontrado que la terapia adyuvante con bisfosfonatos reduce la pérdida ósea asociada a los tratamientos oncológicos preservando además la salud

esquelética y muy posiblemente reemplacen a los regímenes orales en la prevención de la pérdida ósea con una infusión anual única del potente bisfosfonato denominado ácido zoledrónico.⁹

Debido a la edad y al uso más difundido de quimioterapia adyuvante y de antiestrógenos, los síntomas menopáusicos son una causa frecuente de preocupación en las pacientes con Ca de mama. Estas pacientes están interesadas en tratamientos que mejoren su calidad de vida, no obstante persiste su temor a la TRH entre estas pacientes y sus médicos.

Osteoporosis en mujeres con cáncer de mama

La osteoporosis es una enfermedad con morbi-mortalidad sustancial, para la cual existen ya terapias preventivas. Las mujeres con Ca de mama tienen un riesgo incrementado de padecer osteoporosis por varias razones:

- Insuficiencia ovárica prematura secundaria al tratamiento
- Por efectos directos de la quimioterapia
- Efectos del cáncer mamario mismo

A medida que la incidencia del Cáncer de mama continúe en aumento, y las tasas de sobrevida continúen mejorando, la importancia de la detección apropiada y el manejo de la osteoporosis resultante se hará más necesario.¹⁰

Adicionalmente, la pérdida ósea inducida por el tratamiento anticanceroso, es un problema emergente en el área de la oncología y los bisfosfonatos (particularmente los administrados por vía intravenosa) pueden ser de beneficio incluso antes de que aparezcan las lesiones óseas. Investigaciones sobre los bisfosfonatos en ésta y otras indicaciones se encuentran actualmente en progreso.¹¹

Acorde a los resultados de un estudio de 5 años, sobre el efecto de la quimioterapia adyuvante en la densidad mineral ósea (DMO), y la eficacia de los bisfosfonatos en la prevención de la pérdida de DMO en 73 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama primario, que estaban siendo tratadas con quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, las pacientes fueron aleatorizadas para recibir bisfosfonatos diariamente durante 3 años, y otras fueron asignadas a un grupo control. A los 5 años las pacientes fueron divididas en dos grupos: aquéllas que menstruaban y las que no. Los resultados demostraron que la DMO se correlacionaba significativamente con la función menstrual después de la quimioterapia. Los cambios de la DMO a nivel de columna lumbar a los 3 y 5 años fueron de +0.6 y -1.3% en el grupo de mujeres que menstruaban y de -7.5 y -10.4% en el grupo de mujeres amenorreicas ($p = 0.0001$ y 0.0001 respectivamente), y de +1.7 y 0.3% y -3.5 y 5.8% ($p = 0.002$ y $p = 0.001$, respectivamente) para DMO a nivel de cuello femoral.

El uso de clodronato vía oral durante 3 años redujo significativamente la pérdida ósea a nivel de columna lumbar (-3.0% comparado con los controles que fue de -7.4% [$p = 0.003$]) pero no hubo diferencia significativa en cuello femoral: -1.7% vs. -2.8% respectivamente ($p = 0.86$). En conclusión, la insuficiencia ovárica inducida por quimioterapia en mujeres premenopáusicas, causó una

pérdida ósea acelerada temporal de columna lumbar. La terapia adyuvante con clodronato redujo significativamente esta pérdida. Dos años después de la suspensión del tratamiento, la pérdida ósea era significativamente menor en el grupo manejado con clodronato que en el grupo control.¹²

Hombres: Cáncer de próstata, terapia deprivadora de andrógenos (TDA) y osteoporosis

La pérdida mineral ósea (PMO) es reconocida como complicación común en varones que están recibiendo Terapia Deprivadora de Andrógenos (TDA), como parte del manejo hormonal de dicha neoplasia,¹³ ya bien por orquiectomía bilateral o por manejo con agonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina, además de que ciertos factores como la dieta y el estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo y consumo de alcohol) pueden contribuir a incrementar la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO).¹⁴ La incidencia de fracturas secundarias a osteoporosis generalmente se hace frecuente una década más tarde en hombres que en mujeres pero las tasas de morbilidad y mortalidad por fracturas asociadas a osteoporosis es más alta en hombres que en mujeres.¹³ La TDA es causa de pérdida significativa de la DMO misma que puede acelerar el desarrollo de osteoporosis.

Otros efectos secundarios de la TDA pueden ser: pérdida de la libido, disfunción eréctil, bochornos (estos últimos suceden hasta en 80% de los casos y pueden controlarse con el uso de estrógenos pero se asocian a otros efectos secundarios que pueden ser ginecomastia, cambios en la composición corporal [aumento de peso, reducción de masa muscular y aumento de grasa corporal] y cambios en los lípidos séricos que también pueden conllevar a exacerbación de condiciones potencialmente más serias como hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria e incluso anemia y alteraciones en la distribución del cabello). Adicionalmente, el diagnóstico de cáncer de próstata asociado a la terapia hormonal puede tener un impacto psicológico en el paciente con su consecuente impacto en la calidad de vida.^{15,16} Los varones que estén recibiendo terapia hormonal debido a la elevación del antígeno prostático específico (APE) con una expectativa larga de vida, podrían ser candidatos para tener una evaluación densitométrica ósea de referencia. La osteopenia y la osteoporosis deben ser tratadas para minimizar el riesgo de fractura secundaria a ésta última.¹⁷

El tratamiento con ácido zoledrónico parece ser una opción apropiada, pues se ha demostrado un incremento en la densidad mineral ósea (DMO), en varones que están recibiendo TDA para reducir los EREs en cáncer prostático temprano hormonorefractario con enfermedad metastásica asociada.¹⁸

Estos datos demuestran cuán importante es contrarrestar oportuna y adecuadamente el proceso de daño esquelético asociado con el cáncer en general, y en este caso en particular el asociado con cáncer de próstata, por su alta incidencia. A continuación, presentamos la experiencia clínica acumulada sobre el uso de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de próstata y los resultados en función de la protección ósea.¹⁹

Experiencia clínica (con Bisfosfonatos)

El cáncer de próstata avanzado promueve metástasis asociadas con una cuota significativa de dolor y un riesgo no menos importante de fracturas patológicas. Evidentemente, estas complicaciones inciden de manera impactante en la calidad de vida de los pacientes. El Dr. Saad y cols,¹⁹ consideran que la manera más rigurosa de evaluar la eficacia clínica de los bisfosfonatos como coadyuvantes en el manejo del cáncer de próstata con metástasis, reside en la evaluación de los eventos relacionados con el esqueleto EREs (fracturas o crecimiento de hueso hipertrofiado), y el tiempo que toma su presentación en los pacientes bajo tratamiento con bisfosfonatos como el ácido zoledrónico.²⁰ En un estudio multicéntrico, aleatorio y controlado con placebo, conducido con una población de 643 pacientes con cáncer de próstata refractario a manejo hormonal, y por lo menos, una metástasis establecida, los pacientes fueron asignados al azar para recibir ácido zoledrónico en dosis de 4 u 8 mg IV en 15 minutos o placebo, cada 3 semanas. La edad media de los pacientes fue de 72 años, el promedio de diagnóstico inicial fue menor de 5 años y el promedio del tratamiento de menos de 2 años. Todos los pacientes presentaban enfermedad progresiva tras haber recibido terapia hormonal como primera línea de tratamiento. En el curso de éste estudio se suspendió el brazo de los pacientes con la dosis de 8 mg por aumento en la toxicidad sin mejoría en el efecto terapéutico. Estos datos son importantes pues sugieren un grupo de población donde es difícil tratar a los pacientes por la edad y la severidad del cuadro clínico, y las expectativas de vida son muy pocas.²⁰

El tratamiento con zoledronato redujo en un 25% la proporción de pacientes con presentación de un ERE a 15 meses, reduciendo también el tiempo para la presentación de los EREs de todo tipo ($p = 0,011$). El ácido zoledrónico redujo la incidencia de fracturas de hueso largo (10%) y de vértebras (4%) en esta muestra de pacientes. El Dr. Saad y cols, concluyeron que el zoledronato brinda un beneficio clínico significativo en pacientes con cáncer de próstata hormonorefractario.²⁰ El hecho de que el ácido zoledrónico actúe sobre la presencia de marcadores para resorción ósea y que disminuya el número de EREs en la población de un estudio como éste, es más que significativo, aunque se desconozca si sus efectos son debidos a un efecto antiosteoporótico en el esqueleto general o un efecto específico sobre las metástasis.²¹

En cuanto al alivio del dolor, considerado como un aspecto de primera importancia en el dominio de la calidad de vida, el Dr. Saad informa¹⁹ que el zoledronato exhibió un efecto analgésico modesto pero consistente a lo largo de los 15 meses del estudio; si bien debe aclararse que en la medida en que dicho estudio no se diseñó para evaluar calidad de vida o dolor en específico, los resultados pueden verse sesgados por muchos factores, como la administración de radioterapia. Por otro lado, ningún bisfosfonato había demostrado ser capaz de reducir el dolor de los pacientes, por lo que el hecho de que el zoledronato haya demostrado cierta actividad en ese sentido es importante para diseñar nuevos estudios enfocados a evaluar esta observación.²¹

Uno de los inconvenientes a largo plazo de la terapia deprivadora de andrógenos (TDA), es su impacto sobre el

metabolismo óseo. Se sabe actualmente, que la pérdida ósea se hace más evidente en pacientes que reciben dicho tratamiento con un riesgo incrementado de fracturas secundarias a osteoporosis.²²

Se ha comprobado que el uso de ácido zoledrónico por vía intravenosa cada 3 meses en varones que han sido sometidos a castración médica, experimentan un incremento en la densidad mineral ósea en el transcurso de un año cuando se administra dicho bisfosfonato al inicio de la TDA, previniendo e incluso revirtiendo la pérdida ósea.^{13,22}

El ácido zoledrónico o zoledronato es generalmente bien tolerado y su elevada potencia permite que éste se administre en dosis muy bajas (por ejemplo, 4 mg vs 90 mg de pamidronato). En el llamado protocolo 039 se analizan los efectos adversos de zoledronato, y se presenta una estimación de alrededor del 15% de incidencia global, siendo la mayoría de los efectos de naturaleza leve y transitoria. Entre éstos, se mencionan los siguientes: náusea, constipación, fatiga, anemia, mialgias, pirexia, edema, diarrea, pérdida de peso, aumento del apetito, artralgias e insomnio. De todos ellos, el evento más común es la náusea.²¹

Conclusiones

Las aplicaciones terapéuticas principales de los bisfosfonatos son:

1. Enfermedad tumoral ósea metastásica en cáncer de mama (nivel de evidencia II A), próstata avanzado (II B) y mieloma múltiple (II A).
2. En otros tumores sólidos (pulmón, riñón, tiroides, etc) podría usarse bajo un estudio controlado.
3. Osteoporosis inducida por quimioterapia u hormonoterapia (nivel de evidencia II C).
4. Dentro del grupo de bisfosfonatos el zoledronato a la dosis de 4 mg IV en infusión de 15 minutos cada 3 ó 4 semanas es el medicamento de elección por baja toxicidad, buena tolerancia, mejor efecto terapéutico y facilidad de administración. Se recomienda el uso concomitante de calcio y vitamina D.
5. Queda aún por determinar el tiempo del uso del zoledronato, ya que esto es controversial. Esto debe ser establecido luego de obtener los resultados de los estudios controlados para las diferentes indicaciones.
6. Aún no se ha establecido el papel del zoledronato como terapia adyuvante en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama ni en pacientes con cáncer de próstata que reciben tratamiento con hormonoterapia.
7. No se recomienda aún el uso de zoledronato en pacientes con cáncer de próstata hormonorefractario si no hay evidencia de metástasis óseas, debiendo esperar los resultados de estudios clínicos controlados.

Bibliografía

1. Siebler T, Shalet SM, Robson H. Effects of chemotherapy on bone metabolism and skeletal growth. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:80-5.
2. Bone Loss Accompanying Medical Therapies. *The New England Journal of Medicine* Volume 345:989-991, September 27, 2001 Number 13.
3. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J M* 2001;345:948-955.
4. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001;345:941-947.
5. Stone K, Bauer DC, Black DM, et al. Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1167-1174.
6. Ylikorkala O, Metsa-Heikkilä M. Hormone replacement therapy in women with a history of breast cancer. *Gynecol. Endocrinol.* 2002 Dec;16(6):469-78.
7. Mortimer JE. Hormone replacement therapy and beyond. The clinical challenge of menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Geriatrics.* 2002 Sep;57(9):25-31.
8. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *NEJM* 2003, 349:1793-1802.
9. Coleman RE. Current and future status of adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer.* 2003 Feb 1;97(3 Suppl):880-6.
10. Mincey BA. Osteoporosis in women with breast cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003 Jan;5(1):53-7.
11. Lipton A. Bisphosphonate therapy in the oncology setting. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2003 Nov;8(2):469-88.
12. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, et al. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer.* 2001 Dec;37(18):2373-8.
13. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *Urol Oncol.* 2003 Sep-Oct;21(5):392-8.
14. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging.* 2003;20(3):175-83.
15. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology.* 2003 Feb;61(2 Suppl 1):32-8.
16. Smith MR. Osteoporosis and other adverse body composition changes during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21(2):159-66.
17. Higano CS. Management of bone loss in men with prostate cancer. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 2):S59-63; discusión S64.
18. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al. Skeletal Fractures Negatively correlate with Overall Survival in Men with Prostate Cancer. *The Journal of Urology* Vol. 168, 1005-07, September 2002.
19. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. Zometa® is Effective in The Treatment of Bone Metastases from Prostate Cancer: Results of a large Phase III, Double-blind Randomized Trial. Presented at the American Urological Association Meeting on June 2, 2001.
20. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Fractures in Patients with Hormone Refractory Prostate Cancer Metastatic to Bone. *Journal of Urology* 2001; 167 (Suppl 4) 175, abstract 703.
21. Saad F, Gleason D, Murray R, et al. A Randomized Placebo Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *Journal of The National Cancer Institute.* Vol. 94, No. 19;pp:1458-68 October 2, 2002.
22. Saad F. Bisphosphonates in Prostate Cancer: Where are We and Where Should We Go? *Journal of the National Cancer Institute,* Vol. 95, No. 17, 1262-1263, September 3, 2003
23. Body JJ. Zoledronic acid: an advance in tumour bone disease therapy and a new hope for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Apr;4(4):567-80