



## Eficacia y tolerabilidad del clodronato vía oral para alivio del dolor en pacientes con cáncer de próstata metastásico

Víctor Manuel Bravo Gálvez,\* Andrés Humberto Fernández González,\* Román Carvajal García\*

### RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con metástasis óseas por cáncer de próstata cursan frecuentemente con dolor óseo. Los bifosfonatos preservan la estructura ósea y la mineralización, lo que puede repercutir positivamente en el manejo del dolor. **Material y métodos:** Se realizó un estudio en pacientes con dolor óseo secundario a metástasis por carcinoma prostático. Con una edad media de 74.2 años. Se administraron 1,600 mg de clodronato oral diariamente por 13 semanas evaluando con escala visual análoga (EVA), Karnofsky y requerimiento diario de analgésicos en unidades/analgesico (U/A), inicial, mensual y final; además de tolerabilidad al medicamento. **Resultados:** El promedio de EVA basal fue de  $6.8 \pm 1.68$  y final de  $4.7 \pm 1.15$ , con una diferencia significativa de  $-2.1 \pm 1.37$  ( $p = 0.00046$ ). El promedio basal de Karnofsky fue de  $65 \pm 14.33$  y a los tres meses de  $73 \pm 10.59$ . La diferencia en promedio fue de  $8 \pm 6.324$  ( $p = 0.0015$ ). La determinación basal de U/A por día promedio fue de  $3.826 \pm 1.49$  U/A y en estado final  $2.364 \pm 1.057$  U/A con una diferencia significativa de  $-1.462 \pm 0.684$  ( $p = 0.00004$ ). **Conclusiones:** La mejoría en EVA y reducción de U/A observados en este estudio propone que el uso de clodronato puede ser de relevancia clínica en el manejo del paciente con dolor óseo secundario a metástasis por cáncer de próstata.

**Palabras clave:** Metástasis óseas por cáncer de próstata, clodronato.

### ABSTRACT

**Introduction:** The patients with bone metastasis by prostate cancer attend frequently with bone pain. The biphosphonates preserve the bone structure and the mineralization which can repel positively in the handling of the pain. **Material and methods:** Controlled clinical trial in patients with secondary bone pain to metastasis by prostate carcinoma. With an average age of 74.2 years. They administered 1,600 mg of oral clodronate daily by 13 weeks evaluating with visual analogue scale (VAS), Karnofsky Index and daily requirement of analgesic in analgesic/unit (U/A), initial, monthly and final; in addition to tolerability to the medicine. **Results:** The basal average of 6, 8 VAS was of  $\pm 1.68$  and 4.7 end of  $\pm 1.15$ , with one differentiates significant from  $-2.1 \pm 1.37$  ( $p = 0.00046$ ). The basal average of Karnofsky was of  $65 \pm 14.33$  and to the three 73 months of  $\pm 10.59$ . The difference in average was  $8 \pm 6.324$  ( $p = 0.0015$ ). The basal determination of U/A per day average was of  $3.826 \pm 1.49$  U/A and in 2.364 final state  $\pm 1.057$  U/A with  $-1.462$  a significant difference of  $\pm 0.684$  ( $p = 0.00004$ ). **Conclusions:** The improvement in VAS and reduction of U/A observed in this study proposes that the clodronate use can be of clinical relevance in the handling of the patient with secondary bone pain to metastasis by prostate cancer.

**Key words:** Bone metastasis by prostate cancer, clodronate.

### INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas ocurren en aproximadamente 80% de los pacientes con enfermedad avanzada y la mayoría de éstos experimenta dolor óseo.<sup>1</sup> El control del dolor es un problema de importancia clínica mayor. Los analgésicos opioides, la radioterapia y los radiofármacos son opciones

de manejo en esta población.<sup>2-5</sup> Sin embargo, pese a estas modalidades, la mejoría del dolor no es óptima. Además, los pacientes con cáncer de próstata avanzado tienen un alto riesgo de inestabilidad y colapso vertebral, compresión de la médula espinal y fracturas patológicas, lo cual resulta en una disminución importante de la calidad de vida y una morbilidad significativa.

\* Departamento de Urología, División de Cirugía, Hospital Regional "Dr. Valentín Gómez Farías", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Zapopan, Jalisco, México.

Las complicaciones óseas como dolor óseo, compresión de la médula espinal y fracturas patológicas y no patológicas y muy raramente hipo o hipercalcemia, resultan en una morbilidad significativa disminuyendo la calidad de vida. El éxito de la terapia en este estadio de la enfermedad es mejorar la calidad de vida en la medida de lo posible y ampliar la sobrevivida.

La terapia estándar para el cáncer de próstata metastásico es la castración química o quirúrgica que provee una paliación aproximada en 80% de los pacientes y con una vida media de sobrevivida de 30 a 36 meses. La manipulación hormonal adicional o la quimioterapia después de falla al tratamiento hormonal de primera línea, provee sólo modestos beneficios. La radioterapia externa o con isótopos, frecuentemente produce paliación de los síntomas pero requiere soporte analgésico y cuidados especiales durante su aplicación.<sup>6,7</sup>

Los bifosfonatos son inhibidores efectivos de la resorción ósea mediada por osteoclastos y han demostrado utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia producida por enfermedad maligna y osteoporosis, enfermedad de Paget, y metástasis óseas osteolíticas de carcinoma mamario y mieloma múltiple.<sup>8,9</sup> Las metástasis óseas osteoblásticas asociadas al carcinoma de próstata son caracterizadas por incremento en la formación ósea alrededor de los depósitos celulares tumorales, presumiblemente como resultado de factores de crecimiento óseo producido por los tumores de próstata que transforma el factor de crecimiento beta 2 en factor de crecimiento básico de fibroblastos, lo cual incrementa la formación de hueso. Sin embargo, existe evidencia bioquímica e histomorfométrica en el cuerpo que demuestra que las lesiones osteoblásticas son asociadas con aumento en la osteólisis y un marcado incremento en el recambio óseo con marcadores de resorción óseos significativamente elevados en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Estos datos proveen la razón biológica para el uso de bifosfonatos en el cáncer de próstata. Algunos estudios abiertos con clodronato, pamidronato y alendronato sugieren que estos bifosfonatos son efectivos para aliviar el dolor óseo en pacientes con cáncer de próstata avanzado y que los efectos adversos son transitorios.<sup>10,11</sup>

Los bifosfonatos tienen un enlace doble de fósforo unido al carbono, que tiene afinidad para unirse en el hueso a los cristales de hidroxiapatita que se localizan principalmente en áreas donde se encuentra incrementada la resorción ósea y la regeneración.<sup>12</sup> Muchos aspectos del mecanismo de acción permanecen desconocidos; sin embargo, el tratamiento con bifosfonatos se ha asociado con disminución del número de osteoclastos, probablemente por los efectos directos en la acción osteoblástica y efectos indirectos en osteoblastos y macrófagos.

Se ha establecido una asociación entre bifosfonatos y el manejo del dolor óseo en pacientes con metástasis a hueso con una reducción estadísticamente significativa de los eventos óseos relacionados en pacientes con cáncer avanzado en adición a la quimioterapia estándar o al tratamiento hormonal.<sup>13,14</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Los criterios de inclusión fueron hombres mayores de 18 años, con cáncer de próstata, demostrado mediante estudio histopatológico metástasis óseas o esqueléticas demostradas mediante gammagrama óseo y presencia de dolor óseo secundario a metástasis óseas. Todos los pacientes tenían una expectativa de vida > 6 meses. Los criterios de exclusión del estudio fueron pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, terapia previa con bifosfonatos (> 3 dosis de tratamiento tres meses previos al estudio), compresión de la médula espinal, o eventos óseos relacionados (fracturas patológicas, radioterapia o cirugía ósea), así como pacientes en tratamiento con quimio y radioterapia. Se permitieron los corticosteroides para tratamiento de compresiones medular y otras indicaciones como prevención de náuseas relacionadas al tratamiento como náusea y vómito. De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado. Todos los pacientes tenían bloqueo androgénico total al momento del estudio, con antiandrógeno; químico en ocho pacientes (siete pacientes con acetato de leuprolide 11.25 mg IM trimestral, uno con goserelina 10.8 mg SC trimestral y ablación quirúrgica en dos pacientes).

### Tratamiento

Los pacientes recibieron clodronato (1,600 mg) VO diario durante 14 semanas además de terapia para el tratamiento hormonal y terapia analgésica llevando un registro del requerimiento diario de analgésicos antes y durante el tratamiento, otorgando un valor de un punto por dosis de analgésico no opioide y dos puntos por dosis de analgésico opioide, obteniendo un total mensual antes y durante la administración del clodronato.

### Eficacia

El objetivo primario fue determinar la reducción del dolor y/o el uso de analgésicos asociado con la administración de 1,600 mg de clodronato vía oral. La intensidad del dolor fue medido con la escala numérica, parte del Inventario Simplificado del Dolor (BPI por sus siglas en inglés), también llamado Escala Análoga Visual. Dicha escala evalúa el dolor basada en una gradación de 11 puntos (0-10 puntos) donde 0 representa ausencia de dolor y 10 representa el dolor más severo jamás imaginado. El uso de analgésicos fue registrado diariamente por el paciente y se evalúa el uso promedio mensual antes y durante la administración de clodronato. Se solicitó rastreo óseo con radionúclidos usando Tecnecio 99 a todos los pacientes.

### Análisis estadístico

Las variables para determinar la eficacia primaria de las evaluaciones del dolor basales fueron resumidas por frecuencias y porcentajes. Un análisis variante para la mejoría

del dolor fue utilizado a modo de línea de fondo como variante con el tratamiento y factores, con IC de 95%. El análisis primario fue realizado a las 14 semanas. La eficacia fue medida después de la segunda visita (un mes) y a las visitas 2 y 3 (segundo y tercer mes). Se excluyeron del estudio los pacientes con requerimientos diarios y frecuentes de terapia analgésica con narcóticos, aquellos que recibían quimioterapia citotóxica o que habían recibido radioterapia tres meses previos, tratamiento anterior con bifosfonatos, enfermedad cardiovascular severa o hipertensión refractaria. Todos los pacientes recibieron consentimiento informado por escrito.

Los requerimientos diarios de analgésicos fueron registrados por el paciente con base en el tipo de medicamento administrado (0 = ninguno, 1 = analgésicos menores no esteroideos, 2 = analgésicos opioides), como modificación de una cuenta analgésica del Grupo de Radioterapia Oncológica.

## RESULTADOS

### Pacientes

Un total de 10 pacientes se incluyeron en el estudio de agosto de 2005 a octubre de 2005. Recibieron 1,600 mg de clodronato vía oral durante 14 semanas. Las características demográficas basales fueron muy similares dentro del grupo (*Cuadro I*). Todos los pacientes recibieron informa-

**Cuadro I.** Características demográficas del grupo del estudio.

Características	n=10
Edad media y rango	74.2(53-83 años)
Presencia de mets óseas	10/10(100%)
Índice Karnofsky	
40	1(10%)
50	1(10%)
60	3(30%)
70	3(30%)
80	1(10%)
90	1(10%)
Hemoglobina	
<12	4(40%)
12-14	6(60%)
>14	0
Desconocida	
Creatinina sérica	
Valores normales	9(90%)
Mayor al valor normal	1(10%)
Desconocida	
APE	
<1	2(20%)
1-3	1(10%)
4-9	4(40%)
10-49	2(20%)
50-59	
>100	1(10%)

**Cuadro II.** Características del tratamiento, diagnóstico, calificación basal del dolor.

Tiempo medio, en meses desde:	
Diagnóstico histológico	12.9
Metástasis óseas	8.9
Iniciación de la terapia hormonal	12.2
Tratamiento hormonal	
Bloqueo androgénico máximo	10(100%)
Orquiectomía	2(20%)
Antiandrogénico	8(80%)
Calificación basal del dolor	
0-3	0
4-7	6(60%)
8-10	4(40%)

ción amplia y detallada sobre el medicamento. Las reacciones adversas fueron experimentadas sólo en dos pacientes y consistieron principalmente en alteraciones gastrointestinales, diarrea en 10% (uno de 10 pacientes) y meteorismo en 10% (uno de 10 pacientes) que fueron transitorios y no ameritaron la suspensión del tratamiento. La calificación basal del dolor, tiempo de diagnóstico del cáncer y tiempo de diagnóstico de metástasis óseas, se exponen en el *cuadro II*.

### Eficacia

Se analizaron 10 pacientes que al inicio del estudio presentaron valores promedio de 65 en el índice de Karnofsky, con una desviación estándar de  $\pm 14.337$ , observándose el valor máximo de 90 y el mínimo de 40; después de tres meses de tratamiento la diferencia en promedio fue de 6.324 ( $p = 0.0015$ ) (*Cuadro III*).

### Seguridad

El clodronato fue bien tolerado. Las reacciones adversas fueron experimentadas sólo en dos pacientes y consistieron principalmente en alteraciones gastrointestinales: diarrea en 10% (uno de 10 pacientes) y meteorismo en 10% (uno de 10 pacientes) que fueron transitorios y no ameritaron el cese del tratamiento.<sup>15,16</sup>

### Impacto en el consumo analgésico

Se realizaron mediciones objetivas y subjetivas de la cantidad de unidades/analgesico necesarias para disminuir el dolor, para lo cual se llevó a cabo una medición con la determinación de unidades/analgesico por día encontrándose que en condiciones basales, los sujetos en promedio utilizaban  $3.826 \pm 1.49$  U/A y en estado final  $2.364 \pm 1.057$  U/A observándose una clara diferencia significativa de -1.462 puntos ( $p = 0.00004$ ), por lo que podemos suponer que el uso de clodronato disminuye la cantidad de medicamentos necesarios para aliviar el dolor en pacientes con cáncer de próstata metastásico a hueso (*Cuadro IV*).

**Cuadro III.** Comparación basal, al primero, segundo y tercer meses de tratamiento en la escala visual análoga del dolor.

Sujeto	basal	1er.Mes	2do.Mes	3er.Mes	Karfnosky basal	Karfnosky tres meses
1	9	6	6	5	70	80
2	4	2	3	3	90	90
3	9	6	6	7	40	50
4	8	8	7	4	60	70
5	6	5	5	5	70	70
6	5	5	5	4	80	80
7	7	4	4	6	60	70
8	6	5	5	4	70	80
9	6	6	5	5	60	70
10	8	7	7	4	50	70

**Cuadro IV.** Consumo mensual promedio (dosis) de analgésicos por tipo antes y durante el tratamiento vía oral

Sujeto		
Antes		
1	144/30	4.8
2	174/30	5.8
3	181/30	6
4	107/30	3.5
5	87/30	2.7
6	145/30	4.8
7	94/30	3.1
8	108/30	3.6
9	41/30	1.36
10	78/30	2.6
Durante		
1	114/30	3.8
2	104/30	3.46
3	108/30	3.6
4	79/30	2.63
5	50/30	1.66
6	72/30	2.4
7	43/30	1.43
8	78/30	2.6
9	21/30	0.7
10	49/30	1.36

## DISCUSIÓN

El análisis de los datos obtenidos sugiere que el clodronato (1,600 mg) vía oral diariamente, tuvo un efecto benéfico en el dolor de pacientes con cáncer de próstata con lesiones óseas sintomáticas.<sup>19-21</sup> Alrededor de 70 % de los pacientes mostraron mejoría de por lo menos un punto en la EVA al primer mes, 90% de los pacientes al segundo mes y 70% persistió a los tres meses de tratamiento. La EVA basal media fue de 6.8 (rango de 3 a 9). La mejoría en la EVA al mes fue de 6 (rango de 3 a 8), al segundo mes de 5.7 (rango de 3 a 8), y al tercer mes de 5.3 (rango de 4 a 7); el índice basal medio de Karnofsky de 65 (rango 40 a 90), a los tres meses, de 73 (rango de 50 a 90). La relevancia clínica de la disminución de por los menos tres puntos en la EVA ya ha sido reportado prospectivamente en estudios previos con mejoría en la funcionalidad.

Una limitación del presente estudio es que no existe ningún equivalente oral para los corticosteroides y los medicamentos no analgésicos usados para tal fin, por lo tanto no se pueden realizar comparaciones de medicamentos con usos analgésicos (corticosteroides) u otras terapias con efectos analgésicos conocidos.

Numerosos ensayos clínicos en varias publicaciones han mostrado que los bifosfonatos de primera y segunda generación como el etidronato, el clodronato y el pamidronato, reducen el dolor óseo en pacientes con cáncer de próstata avanzado, y ensayos clínicos no aleatorizados controlados con placebo han demostrado un beneficio clínico estadísticamente significativo asociados a estos agentes.<sup>17-20</sup> Si embargo, el sesgo de algunos ensayos es, parcialmente, por las conclusiones finales.<sup>21-23</sup> El dolor es un punto final subjetivo que se puede confundir con el efecto placebo, comprometiendo de tal forma la detección de una diferencia estadísticamente significativa.<sup>24-26</sup> Existen, además, distintos orígenes del dolor, por lo tanto no siempre es posible determinar si el dolor óseo es secundario a la osteólisis inducida por el tumor, a las citocinas proinflamatorias o, mecánicamente, por la compresión espinal o inestabilidad nerviosa.<sup>27-30</sup>

Es bien sabido que los bifosfonatos inhiben la resorción ósea y pueden inhibir la liberación de citocinas; a ciencia cierta se desconoce hasta qué punto puede influir en el dolor asociado a mecanismos inflamatorios.<sup>31-34</sup> Por el contrario, ensayos clínicos finalizados en fecha reciente demostraron que los bifosfonatos de tercera generación redujeron significativamente la morbilidad esquelética en pacientes con cáncer de próstata.<sup>35-40</sup>

El clodronato tiene más un efecto analgésico que uno biológico sobre los síntomas de las metástasis óseas en la progresión del cáncer de próstata. Las limitaciones del estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra. Los bifosfonatos intravenosos son considerablemente más biodisponibles que las preparaciones orales.<sup>41,42</sup> Los efectos secundarios relacionados con el medicamento son tolerables (los más reportados son problemas gastrointestinales o aumentos asintomáticos de DHL), y todos estos efectos secundarios disminuyeron cuando la dosis fue reducida o se suspendió el tratamiento.<sup>43-45</sup>

La evaluación de bifosfonatos en cáncer de la próstata se ha desarrollado después de la investigación de estos

agentes en el cáncer de mama y el mieloma.<sup>46,47</sup> Para estudios clínicos sobre cáncer de próstata, se ha demostrado que pueden inhibirse los efectos de activación osteoclástica por los bisfosfonatos.<sup>48-49</sup> Los resultados de estudios iniciales fase II sugirieron que los bifosfonatos proporcionan ventajas en términos de control del dolor. Sin embargo, solamente uno de cinco ensayos de fase III ha confirmado esto.<sup>50</sup>

Además de metástasis del hueso, la pérdida ósea es resultado de las terapias como orquiectomía o terapias hormonales previas que disminuyen la actividad androgénica y pueden contribuir a un riesgo creciente de fractura, dolor y otras complicaciones esqueléticas. Las complicaciones de las metástasis óseas son una causa importante de morbilidad en pacientes con carcinoma de próstata, causando dolor, compresión de la médula espinal, fracturas patológicas y anomalías en niveles séricos de calcio.<sup>51</sup> Los pacientes con cáncer de próstata hormonorrefractario son particularmente propensos a padecer enfermedad progresiva incapacitante del hueso. Las opciones antineoplásicas de tratamiento son limitadas para pacientes en la etapa avanzada de la enfermedad, especialmente los que son mayores y pueden tener condiciones médicas coexistentes.<sup>52</sup> La radioterapia y la cirugía se utilizan comúnmente para el tratamiento de las metástasis localizadas en el hueso, mientras que los rastreos óseos con radionúclidos pueden ser de ayuda para determinar el origen de las metástasis sintomáticas extensas del hueso.<sup>53</sup>

La desaparición del dolor es una meta importante en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Varios estudios abiertos con bifosfonatos han descrito previamente un efecto analgésico sobre el dolor óseo, pero este efecto no se ha confirmado con anterioridad en ensayos controlados y aleatorizados.<sup>54</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
- Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2989-94.
- Pentyala SN, Lee J, Hsieh K, et al: Prostate cancer: A comprehensive review. *Med Oncol* 2000; 17: 85-105.
- Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588-94.
- Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, et al. Opioid responsiveness-primary diagnosis relationship in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 27-34.
- Tennvall J, Darte L, Lundgren R, et al. Palliation of multiple bone metastases from prostatic carcinoma with strontium-89. *Acta Oncol* 1988; 27: 365-9.
- Correns HJ, Mebel M, Buchali K, et al. 89-Strontium therapy of bone metastases of carcinoma of the prostatic gland. *Eur J Nucl Med* 1979; 4: 33-5.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma: Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events: Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593-602.
- Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology: International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890-9.
- Drake WM, Kendler DL, Brown JP. Consensus statement on the modern therapy of Paget's disease of bone from a Western Osteoporosis Alliance symposium: Biannual Foothills Meeting on Osteoporosis, Calgary, Alberta, Canada, September 9-10, 2000. *Clin Ther* 2001; 23: 620-6.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-44.
- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: Long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-90.
- Mundy GR, Wilkinson R, Heath DA. Comparative study of available medical therapy for hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1983; 74: 421-32.
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
- Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993; 95: 297-304.
- Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo-controlled trial—Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
- Marquardt H, Lioubin MN, Ikeda T. Complete amino acid sequence of human transforming growth factor type beta 2. *J Biol Chem* 1987; 262: 12127-31.
- Mayahara H, Ito T, Nagai H, et al. *In vivo* stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats. *Growth Factors* 1993; 9: 73-80.
- Dunstan CR, Boyce R, Boyce BF, et al. Systemic administration of acidic fibroblast growth factor (FGF-1) prevents bone loss and increases new bone formation in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 953-9.
- Izbicka E, Dunstan C, Esparza J, et al. Human amniotic tumor that induces new bone formation *in vivo* produces growth-regulatory activity *in vitro* for osteoblasts identified as an

- extended form of basic fibroblast growth factor. *Cancer Res* 1996; 56: 633-6.
23. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023-31.
24. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991; 68: 74-80.
25. Clarke NW, McClure J, George NJ. Disodium pamidronate identifies differential osteoclastic bone resorption in metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1992; 69: 64-70.
26. Garnero P, Buchs N, Zekri J, et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 858-64.
27. Percival RC, Urwin GH, Harris S, et al. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 41-9.
28. Taube T, Kylmala T, Lamberg-Allardt C, et al. The effect of clodronate on bone in metastatic prostate cancer: Histomorphometric report of a double-blind randomised placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 1994; 30: 751-8.
29. Clarke NW, Holbrook IB, McClure J, et al. Osteoclast inhibition by pamidronate in metastatic prostate cancer: A preliminary study. *Br J Cancer* 1991; 63: 420-3.
30. Adami S, Salvagno G, Guarrera G, et al. Dichloromethylene-diphosphonate in patients with prostatic carcinoma metastatic to the skeleton. *J Urol* 1985; 134: 1152-4.
31. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1674-9.
32. Carey PO, Lippert MC. Treatment of painful prostatic bone metastases with oral etidronate disodium. *Urology* 1998; 32: 403-7.
33. Cresswell SM, English PJ, Hall RR, et al. Pain relief and quality-of-life assessment following intravenous and oral clodronate in hormone-escaped metastatic prostate cancer. *Br J Urol* 1995; 76: 360-5.
34. Kylmala T, Tammela TL, Lindholm TS, et al. The effect of combined intravenous and oral clodronate treatment on bone pain in patients with metastatic prostate cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1994; 83: 316-9.
35. Pelger RC, Hamdy NA, Zwinderman AH, et al. Effects of the bisphosphonate olpadronate in patients with carcinoma of the prostate metastatic to the skeleton. *Bone* 1998; 22: 403-8.
36. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain: A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992; 24: 159-66.
37. Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989; 141: 85-7.
38. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S, et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 4717-21.
39. Kylmala T, Taube T, Tammela TL, et al. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain: A double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997; 76: 939-42.
40. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate ZOMETA™ (zoledronic acid) decreases skeletal complications in both lytic and blastic lesions: A comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2001; 20(Suppl.): 45-7.
41. Lipton A, Glover D, Harvey H, et al. Pamidronate in the treatment of bone metastases: Results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: S31-S35.
42. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: Global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 129-38.
43. McCormack A, Hunter-Smith D, Piotrowski ZH, et al. Analgesic use in home hospice cancer patients. *J Fam Pract* 1992; 34: 160-4.
44. Foley KM, Inturrisi CE. Analgesic drug therapy in cancer pain: Principles and practice. *Med Clin North Am* 1987; 71: 207-32.
45. Lyles KW, Lammers JE, Shipp KM, et al. Functional and mobility impairments associated with Paget's disease of bone. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 502-6.
46. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592-6.
47. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
48. Cook RJ, Major P. Methodology for treatment evaluation in patients with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 534-8.
49. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer: American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.
50. 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.
51. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 745-51.
52. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Turnover Markers as Predictors of Skeletal Complications in Prostate Cancer, Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(1): 59-69.
53. Coleman RE. The Oncologist, Bisphosphonates. *Clin Exp Oncol* 2004; 9(Suppl. 4): 14-27.