

Rafał Czyżykowski, Magdalena Krakowska, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zastosowanie bisfosfonianów u pacjentów z nowotworami narządowymi

Bisphosphonates for the treatment of patients with cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czyżykowski R, Krakowska M, Potemski P. Bisphosphonates for the treatment of patients with cancer. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 268–274. DOI: 10.5603/OCP.2017.0040.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Rafał Czyżykowski
 Klinika Chemioterapii Nowotworów
 Uniwersytet Medyczny
 ul. Pabianicka 62, 93–513 Łódź
 e-mail: rafal.czyzykowski@wp.pl

STRESZCZENIE

Bisfosfoniany to leki, które hamują czynność osteoklastów, a w konsekwencji zmniejszają resorpcję kości. Podstawowe znaczenie bisfosfonianów w terapii pacjentów z nowotworami narządowymi obejmuje: objawowe leczenie hiperkalcemii, zapobieganie utracie masy kostnej związanej w terapię przeciwnowotworową, a także zmniejszanie ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych u chorych na przerzutowego do kości raka piersi lub raka gruczołu krokowego. Od wielu lat dostępne są dowody pochodzące z badań klinicznych sugerujące możliwy wpływ terapii antyresorpcyjnej na przeżycie całkowite chorych na raka piersi we wczesnym stadium. Wskazują one, że efektywność leczenia bisfosfonianami jest ograniczona do pacjentek po menopauzie lub otrzymujących pełną blokadę hormonalną.

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, rak piersi, rak gruczołu krokowego

ABSTRACT

Bisphosphonates inhibit osteoclasts activity and therefore reduce bone resorption. The main application of bisphosphonates in patients with cancer involves treatment of hypercalcemia, prevention of cancer treatment-induced bone loss, and decrease of the risk of skeletal-related events in patients with breast cancer or prostate cancer and bone metastases. For some time now there has been an increasing amount of data indicating that treatment with bisphosphonates improves survival of patients with early breast cancer. The activity is restricted to postmenopausal women or premenopausal patients whose treatment involves gonadotropin agonist.

Key words: bisphosphonates; breast cancer, prostate cancer

Copyright © 2017 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Bisfosfoniany to syntetyczne analogi naturalnie występujących pirofosforanów. Pierwszy bisfosfonian otrzymano w XIX wieku [1]. Z uwagi na właściwości antykorozyjne i zapobiegające osadzaniu się kamienia był on wykorzystywany w przemyśle chemicznym. Zdolność bisfosfonianów do hamowania rozpadu hydroksyapatytu w kościach odkryto w latach 60. XX wieku, a w 1969 roku po raz pierwszy zastosowano bisfosfonian u pacjenta chorującego na postępujące kostniejące zapalenie mięśni.

Bisfosfoniany różnią się od siebie budową chemiczną. Najistotniejszy jest podział na dwie klasy: związki niezawierające azotu (zwane bisfosfonianami prostymi lub I generacji) oraz zawierające azot (bisfosfoniany II i III generacji). Podział ten niesie ze sobą istotną różnicę w sile hamowania resorpcji kości i odmiennym mechanizmie działania (tab. 1).

Podstawowy mechanizm działania bisfosfonianów — hamowanie resorpcji kości — wynika z ich bardzo dużego powinowactwa do składników mineralnych kości i wiązania się z kryształami hydroksyapatytu. Bisfosfoniany są selektywnie wychwytywane przez kości

Tabela 1. Podział bisfosfonianów

Podklasa	Generacja	Preparat	Siła	Mechanizm działania
Nie zawierające azotu — „proste”	I	Etydronian	1	ATP-zależny
		Klodronian	10	
		Tyludronian	10	
Zawierające azot	II	Alendronian	100	Hamowanie syntazy pirofosforanu farnezylu
		Pamidronian	100–1000	
		Ibandronian	1000–10 000	
	III	Ryzedronian	1000–10 000	
		Zoledronian	> 10 000	

i wbudowywane w miejsca ich aktywnej przebudowy, a pozostała, niezwiązana część leku jest wydalana w postaci niezmienionej przez nerki. Ilość leku, jaka zostanie związana z hydroksyapatytem, jest zależna między innymi od nasilenia obrotu kostnego, drogi podania, a także siły oddziaływania bisfosfonianów na macierz kostną. Aktywowane osteoklasty powodują degradację substancji mineralnej na powierzchni kości, a w konsekwencji — uwolnienie składników macierzy, w tym bisfosfonianów, które są następnie wchłaniane przez osteoklasty. Nagromadzenie produktów metabolizmu analogów pirofosforanów w osteoklastach indukuje apoptozę komórek, przez co powstrzymuje dalszą resorpcję tkanki kostnej [2]. Substancje nowszych generacji cechują się ponadto, przynajmniej na poziomie komórkowym, bezpośrednim i pośrednim efektem przeciwnowotworowym: hamowaniem proliferacji, adhezji, inwazji i migracji komórek nowotworowych, indukcją apoptozy komórek nowotworowych, hamowaniem funkcji komórek śródbłonna (angiogeneza), aktywacją limfocytów T $\gamma\delta$ oraz modulowaniem aktywności makrofagów i osteoblastów [3].

Podstawowe cele wykorzystania bisfosfonianów u chorych onkologicznych to:

- leczenie hiperkalcemii (tematyka nie jest przedmiotem poniższego omówienia);
- zmniejszanie ryzyka utraty masy kostnej związanego z leczeniem przeciwnowotworowym (CTIBL, *cancer treatment-induced bone loss*);
- zmniejszanie ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych (SRE, *skeletal-related events*) lub opóźnienia ich wystąpienia u chorych z przerzutami do kości;
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia wznowy choroby nowotworowej i wydłużenie przeżycia chorych po radykalnym leczeniu miejscowym.

Wykorzystanie bisfosfonianów u chorych na raka piersi

Profilaktyka CTIBL

U kobiet z rozpoznaniem raka piersi rozpoczynających leczenie przeciwnowotworowe w okresie przedmenopauzalnym postępowanie terapeutyczne może skutkować wtórną utratą czynności jajników (np. w wyniku zastosowania chemioterapii) lub obejmować pełną blokadę hormonalną: analog hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH, *luteinizing hormone releasing hormone*) + tamoksyfen, analog LHRH + eksemestan. Długotrwałe zmniejszenie stężenia estrogenów wpływa niekorzystnie na metabolizm kostny. U chorych obciążonych skutkami blokady hormonalnej — zarówno trwałej (powstałej na skutek leczenia cytostatykami), jak i czasowej (podczas leczenia analogiem LHRH) — zaleca się dokonanie oceny ryzyka złamań kości badaniem densytometrycznym, a w przypadku wykrytych nieprawidłowości — identyfikację wtórnych przyczyn osteoporozy (ocenę stężenia wapnia, witaminy D czy parathormonu w surowicy). Wskazana jest ponadto suplementacja wapnia (1000 mg/dz.), witaminy D (1000–2000 j./dz.), a także zmiana stylu życia przez utrzymywanie umiarkowanego wysiłku fizycznego, ograniczenie spożycia alkoholu i zaprzestanie palenia tytoniu. U chorych, u których odnotowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości — czyli w sytuacji gdy wartość parametru *T-score* wynosi mniej niż -2 — należy rozważyć rozpoczęcie terapii bisfosfonianami [4]. Wykazano aktywność klodronianu i ryzedronianu w zapobieganiu CTIBL u kobiet przed menopauzą, jednak więcej danych dotyczy wykorzystania kwasu zoledronowego (4 mg w podaniu dożylnym co 6 miesięcy).

Z kolei u kobiet po menopauzie do oceny ryzyka złamań kości przed leczeniem inhibitorami aromatazy (IA, *aromatase inhibitors*), poza badaniem densytometrycznym, dostępne są inne narzędzia diagnostyczne, na przykład opracowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) narzędzie FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), które jednak nie uwzględnia leczenia przeciwnowotworowego jako czynnika zwiększającego ryzyko utraty masy kostnej. Zalecenia ogólne sugerują suplementację wapnia, witaminy D oraz zmianę stylu życia (co omówiono wyżej). Terapię lekami antyresorpcyjnymi należy rozważyć, gdy wartość parametru *T-score* jest mniejsza niż -2 lub w przypadku występowania minimum dwóch czynników ryzyka złamań kości, na przykład wieku powyżej 65 lat, wartości *T-score* mniejszej niż $-1,5$, palenia tytoniu, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 24, długotrwałego (> 6 miesięcy) przyjmowania glikokortykosteroidów, wystąpienia złamań kości po 50. roku życia oraz dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku osteoporozy [4]. Pozytywne wyniki badań w grupie chorych po menopauzie otrzymujących terapię IA uzyskano przy wykorzystaniu substancji wymienionych w tabeli 2 (wykorzystanie denosumabu nie jest przedmiotem niniejszej pracy) [5–10].

Leczenie bisfosfonianami chorych na raka piersi z przerzutami do kości

Z metaanalizy danych Cochrane z 2012 roku wynika, że zastosowanie bisfosfonianów u chorych na raka piersi z przerzutami do kości skutkowało: zmniejszeniem względnego ryzyka wystąpienia SRE o 15% [ryzyko względne (RR, *relative risk*) — 0,85; 95% CI: 0,77–0,94; $p = 0,001$], wydłużeniem czasu do ich wystąpienia, zmniejszeniem nasilenia bólu kostnego; wpłynęło też korzystnie na jakość życia chorych [11]. Nie zaobserwowano jednak korzystnego wpływu terapii bisfosfonianami na przeżycie całkowite. Dane z tej metaanalizy sugerują korzyść z wykorzystania każdego z poddanych ocenie bisfosfonianów w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami do kości (ibandronian w formie doustnej lub dożylniej, klodronian, pamidronian, kwas zoledronowy). Obserwowane zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE dla poszczególnych substancji wyniosło od 14% (dla ibandronianu w formie doustnej), przez 23% (dla pamidronianu dożylnego), do 41% (dla kwasu zoledronowego), co jednak nie powinno stanowić podstawy do wyciągania wniosków o różnicach w skuteczności poszczególnych bisfosfonianów. Należy podkreślić, że pamidronian i zoledronian są jedynymi dożylnymi bisfosfonianami o istotnej skuteczności klinicznej wykazanej w zakresie wielu punktów końcowych.

W przeprowadzonym badaniu III fazy o charakterze *non-inferiority* pamidronian cechował się podobną

Tabela 2. Leki antyresorpcyjne skuteczne w zapobieganiu utracie masy kostnej związanej z leczeniem przeciwnowotworowym (CTIBL) u chorych na raka piersi po menopauzie

Lek	Dawka	
Bisfosfoniany	Ibandronian	150 mg <i>p.o.</i> co miesiąc
	Klodronian	1600 mg <i>p.o.</i> codziennie
	Ryzedronian	35 mg <i>p.o.</i> co tydzień
	Alendronian	70 mg <i>p.o.</i> co tydzień
	Kwas zoledronowy	4 mg <i>i.v.</i> co 6 miesięcy
Anty-RANKL	Denosumab	60 mg <i>s.c.</i> co 6 miesięcy

skutecznością co kwas zoledronowy w terapii chorych na raka piersi z przerzutami do kości oraz u chorych na szpiczaka [12]. Z kolei w innym badaniu *non-inferiority* III fazy ZICE porównującym ibandronian w postaci doustnej do kwasu zoledronowego nie wykazano równoważności obu leków pod względem wpływu na ryzyko wystąpienia SRE [hazard względny (HR, *hazard ratio*) — 1,15; 95% CI: 0,967–1,362; $p = 0,017$], choć oba leki cechowały się podobną skutecznością pod względem opóźniania wystąpienia pierwszego SRE [13]. Wpływ terapii bisfosfonianami na ryzyko wystąpienia SRE wydaje się zależny od czasu trwania leczenia i ujawnia się po kilku miesiącach od jego rozpoczęcia [14]. Ponadto z danych retrospektywnych wynika, że wystąpienie SRE przed zastosowaniem bisfosfonianów wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia kolejnych incydentów w trakcie terapii (HR — 2,08) [15]. Zatem, w celu wykorzystania efektywności terapii bisfosfonianami w jak największym stopniu, należy ją rozpocząć już w momencie rozpoznania przerzutów do kości, nawet gdy zmiany są bezobjawowe. Pogląd ten jest zgodny z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) [16].

W cytowanej metaanalizie Cochrane oceniono także skuteczność dołączenia bisfosfonianu do standardowego leczenia systemowego chorych z rozpoznaniem uogólnionego raka piersi bez przerzutów do kości. Wyniki sugerują, że postępowanie takie nie wpływa na ryzyko wystąpienia przerzutów do kości, ani na czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [11].

Zastosowanie bisfosfonianów w terapii uzupełniającej

Przesłanki o przeciwnowotworowej aktywności bisfosfonianów były podstawą do badań nad terapią uzupełniającą bisfosfonianami w prewencji wznowy wczesnego raka piersi. Wyniki badań z wykorzystaniem klodronianu są niejednoznaczne — obserwowano zarówno korzystny [17, 18], jak i niekorzystny [19]

wpływ na OS (HR — odpowiednio: 0,38, 0,77 i 1,94). W ostatnim, a zarazem obejmującym największą liczbę chorych, badaniu NSABP B34 nie zaobserwowano zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (HR — 0,91; 95% CI: 0,78–1,07; $p = 0,27$) czy ryzyka zgonu (HR — 0,84; 95% CI: 0,67–1,05; $p = 0,13$) u chorych otrzymujących uzupełniająco klodronian w porównaniu z ryzykiem obserwowanym u chorych otrzymujących placebo [20]. W analizie podgrup u chorych po 50. roku życia zaobserwowano korzyść z leczenia antyresorpcyjnego wyrażoną w postaci zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby (HR — 0,75; 95% CI: 0,57–0,99; $p = 0,045$). Metaanaliza badań nie wskazała, by terapia bisfosfonianem I generacji wpływała korzystnie na OS (HR — 0,84; 95% CI: 0,56–1,26; $p = 0,4$) oraz przeżycie wolne od przerzutów do kości (HR — 0,77; 95% CI: 0,58–1,02; $p = 0,07$) czy przerzutów pozakostnych (HR — 0,89; 95% CI: 0,61–1,3; $p = 0,55$) [21]. Wpływ na negatywny rezultat tej metaanalizy miały prawdopodobnie wyniki badania przeprowadzonego przez Saarto i wsp. w latach 90. na małej ($n = 282$) grupie chorych [19].

Bisfosfoniany II generacji — ibandronian i pamidronian — także oceniono w porównaniu do placebo w badaniach III fazy u chorych na wczesnego raka piersi (odpowiednio — w populacji z przerzutami raka do regionalnych węzłów chłonnych i bez przerzutów węzłowych). W badaniu GAIN z ibandronianem nie zaobserwowano istotnych różnic zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) (HR — 0,95; 95% CI: 0,77–1,16; $p = 0,59$), jak i OS (HR — 1,04; 95% CI: 0,76–1,42; $p = 0,83$) [22]. W badaniu z doustnym pamidronianem także nie zaobserwowano korzystnego wpływu terapii uzupełniającej bisfosfonianem na przeżycie wolne od wznowy w kościach (HR — 1,03; 95% CI: 0,75–1,4; $p = 0,86$) i OS (brak dokładnych danych liczbowych) [23].

W badaniu AZURE u kobiet z rozpoznaniem raka piersi w II i III stopniu zaawansowania (z lub bez ekspresji receptorów steroidowych) skojarzenie kwasu zoledronowego ze standardowym leczeniem uzupełniającym nie wpłynęło istotnie na DFS (HR — 0,94; 95% CI: 0,82–1,06; $p = 0,3$) ani na OS (HR — 0,93; 95% CI: 0,81–1,08; $p = 0,37$) [24]. Terapia skojarzona wiązała się jednak ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia przerzutów do kości (HR — 0,81; 95% CI: 0,68–0,97; $p = 0,022$). Wnioski z analizy eksploratywnej uwzględniającej stan menopauzalny sugerują, że korzyść z terapii uzupełniającej kwasem zoledronowym może być ograniczona do chorych, które przeszły menopauzę co najmniej 5 lat przed włączeniem do badania — w tej podgrupie (31% populacji badanej) odnotowano poprawę przeżycia wolnego od inwazyjnej wznowy (HR — 0,77; 95% CI: 0,63–0,96; $p = 0,03$). W odróżnieniu od wyników badania AZURE, w badaniu ABCSG-12 przeprowadzonym na populacji przedmenopauzalnych chorych na raka piersi

w I i II stopniu zaawansowania poddawanych uzupełniającej hormonoterapii (analog LHRH przez 3 lata + tamoksyfen lub anastrozol przez 5 lat) zaobserwowano, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 94 miesięcy, istotną poprawę w zakresie DFS (HR — 0,77; 95% CI: 0,6–0,99; $p = 0,042$) i trend w kierunku poprawy OS (HR — 0,66; 95% CI: 0,43–1,02; $p = 0,062$) w grupie chorych otrzymujących kwas zoledronowy przez 3 lata w ramach leczenia uzupełniającego [25]. Istotną różnicą między tymi dwoma badaniami jest fakt, że do badania ABCSG-12 włączano chore otrzymujące pełną supresję hormonalną. Populacja z tego badania przypomina zatem subpopulację pomenopauzalną z badania AZURE, a korzyść z leczenia skojarzonego, wyrażona zmniejszeniem ryzyka nawrotu, była dla nich taka, jak obserwowana w badaniu AZURE (HR — 0,77). W trzecim badaniu (Zo-Fast) oceniano skuteczność dołączenia kwasu zoledronowego do 5-letniej terapii uzupełniającej letrozolem u pomenopauzalnych chorych na raka piersi w I–III stopniu zaawansowania w porównaniu do leczenia bisfosfonianem odroczonego do momentu wystąpienia wskazań klinicznych (złamanie, zmniejszenie gęstości kości) [9]. Odnotowano zmniejszenie względne ryzyka wznowy o 34% (95% CI: 0,44–0,97; $p = 0,037$), co jednak nie przełożyło się na istotną różnicę w OS (HR — 0,69; 95% CI: 0,42–1,14; $p = 0,15$). W analizie eksploratywnej zaobserwowano wydłużenie OS (HR — 0,5; $p = 0,022$) w podgrupie chorych po 60. roku życia lub tych, u których menopauza wystąpiła co najmniej 5 lat przed rozpoczęciem leczenia.

W 2015 roku opublikowano wyniki metaanalizy danych 19 tys. chorych z rozpoznaniem wczesnego raka piersi, biorących udział w 26 badaniach klinicznych oceniających efekt skojarzenia standardowej terapii uzupełniającej z bisfosfonianami [26]. Zaobserwowano, że dołączenie bisfosfonianów wpłynęło jednoznacznie korzystnie na zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia przerzutów do kości o 17% (95% CI: 0,73–0,94; $p = 0,004$), a także na graniczne zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi (RR — 0,91; 95% CI: 0,83–0,99; $p = 0,04$) i ryzyka wystąpienia nawrotu odległego (RR — 0,92; 95% CI: 0,85–0,99; $p = 0,03$). W analizie podgrup zaobserwowany efekt był niezależny od ekspresji receptorów steroidowych, zajęcia węzłów chłonnych czy stopnia złośliwości histologicznej nowotworu. Wyniki analizy sugerują jednak, że korzyść z terapii bisfosfonianami dotyczyła głównie populacji kobiet po 55. roku życia lub po menopauzie. Zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby u chorych po menopauzie sięgało 28% (95% CI: 0,6–0,86; $p = 0,0002$), natomiast zmniejszenie względnego ryzyka zgonu z powodu raka piersi wyniosło 18% (95% CI: 0,73–0,93; $p = 0,0002$), co przekłada się na bezwzględny zysk w przeżyciu wieloletnim ponad 3 punktów procentowych: odsetek zgonów z powodu raka piersi po 10-letniej obserwacji — 18% vs. 14,7%.

W badaniu SWOG S0307, w którym bezpośrednio porównano bisfosfoniany, nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do DFS i OS między klodronianem, ibandronianem a kwasem zoledronowym [27]. Brakuje jednak wystarczających danych dla alendronianu, ryzedronianu i etydronianu, dlatego preparaty te nie powinny być stosowane w terapii pooperacyjnej.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) u chorych na wczesnego raka piersi po menopauzie (lub przed menopauzą, ale z pełną blokadą hormonalną) sugeruje się rozważenie w ramach leczenia uzupełniającego terapii klodronianem lub kwasem zoledronowym [28]. Należy jednak pamiętać, że bisfosfoniany nie są zarejestrowane w tym wskazaniu. Leczenie bisfosfonianami prawdopodobnie należy rozpocząć wraz z uzupełniającym leczeniem systemowym. Optymalny czas trwania terapii jest nieznany, jednak z uwagi na fakt, że najwięcej danych dotyczy leczenia trwającego 3–5 lat, ten właśnie okres jest sugerowaną długością czasu leczenia. U chorych przed menopauzą otrzymujących analog LHRH terapia bisfosfonianami powinna być prowadzona tylko w trakcie trwania terapii ablacyjnej, chyba że jej kontynuacja jest wskazana z uwagi na zmniejszenie wartości *T-score*.

Zastosowanie bisfosfonianów u chorych na raka gruczołu krokowego

Profilaktyka CTIBL

Hormonoterapia ablacyjna — zarówno uzupełniająca, jak i paliatywna — prowadzi do zaburzenia metabolizmu kostnego. W konsekwencji u chorych na raka gruczołu krokowego, u których zastosowano deprywację androgenową, dochodzi do utraty masy kostnej. Zalecenia ESMO sugerują przeprowadzenie oceny ryzyka wystąpienia złamań kości u mężczyzn przed rozpoczęciem terapii hormonalnej. Wskazane jest między innymi wykonanie badania densytometrycznego. U mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań należy rozszerzyć diagnostykę o ocenę stężenia wapnia, parathormonu i witaminy D w surowicy. Wskazane są: suplementacja wapnia (1000 mg/dz.), witaminy D (1000–2000 j./dz.), umiarkowany wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia alkoholu i zaprzestanie palenia tytoniu [4]. U chorych, u których odnotowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości — gdy parametr *T-score* wyniósł mniej niż –2 oraz w sytuacji współwystępowania co najmniej dwóch czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy (wiek > 65 lat, *T-score* ≤ 1,5, palenie tytoniu, BMI < 24, długotrwała steroidoterapia, złamania kości po 50 rż., dodatni wywiad rodzinny w kierunku osteoporozy), należy rozważyć rozpoczęcie terapii antyresorpcyjnej [4]. Pozytywne wy-

Tabela 3. Leki antyresorpcyjne skuteczne w zapobieganiu utracie masy kostnej związanej z leczeniem przeciwnowotworowym (CTIBL) u chorych na raka gruczołu krokowego

Lek	Dawka
Bisfosfoniany	Pamidronian 60 mg <i>i.v.</i> co 12 tygodni
	Ryzedronian 35 mg <i>p.o.</i> co tydzień
	Alendronian 70 mg <i>p.o.</i> co tydzień
	Kwas zoledronowy 4 mg <i>i.v.</i> co 6 miesięcy
Anty-RANKL	Denosumab 60 mg <i>s.c.</i> co 6 miesięcy

niki badań dotyczą substancji wymienionych w tabeli 3. Jedynie denosumab uzyskał rejestrację w tym wskazaniu; bisfosfoniany są dostępne poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) [29–32].

Rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację z przerzutami do kości

Zastosowanie bisfosfonianu I generacji u chorych z rozpoznaniem przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego wrażliwego na leczenie hormonalne nie wpłynęło korzystnie na pierwszorzędowy punkt końcowy badania MRC PR05, jakim było przeżycie wolne od objawowej progresji w kościach (HR — 0,79; *p* = 0,66). W analizie *post-hoc* wskazano na poprawę OS u chorych leczonych bisfosfonianem wyrażoną zwiększeniem odsetka chorych żyjących co najmniej 5 lat (30% vs. 21%; HR — 0,77; *p* = 0,032) [33, 34]. Wynik tego badania nie wpłynął jednak na praktykę kliniczną z uwagi na wspomniany charakter analizy oraz przekonujące wyniki badań z bardziej aktywnym bisfosfonianem III generacji u chorych na raka gruczołu krokowego — kwasem zoledronowym.

W badaniu CALGB 90202, przeprowadzonym u mężczyzn z przerzutowym do kości rakiem gruczołu krokowego, wczesne rozpoczęcie terapii kwasem zoledronowym nie wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia SRE (HR — 0,97; *p* = 0,39) w porównaniu z terapią zapoczątkowaną w momencie rozpoznania oporności na kastrację [35]. Nie odnotowano także korzystnego wpływu wczesnego rozpoczęcia leczenia bisfosfonianem na PFS (HR — 0,89; *p* = 0,22) czy OS (HR — 0,88; *p* = 0,29).

W jednym z ramion badania STAMPEDE oceniono wpływ skojarzenia terapii hormonalnej z kwasem zoledronowym u chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego. W porównaniu z samodzielnym leczeniem hormonalnym terapia z dołączonym bisfosfonianem nie wpłynęła istotnie na OS (HR — 0,94; *p* = 0,45), przeżycie wolne od niepowodzenia (HR — 0,92; *p* = 0,2) czy czas do wystąpienia SRE (HR — 0,89;

$p = 0,22$). Efekt był niezależny od obecności przerzutów odległych [36]. W tym samym badaniu oceniano także efekt terapii hormonalnej skojarzonej z docetakselem i kwasem zoledronowym. Wyniki w tej części badania nie różniły się istotnie od tych uzyskanych u chorych otrzymujących jedynie terapię hormonalną z docetakselem (np. HR dla OS wyniósł 1,06; $p = 0,59$).

W 2016 roku opublikowano metaanalizę badań oceniających wartość terapii bisfosfonianami u chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego. Jej wyniki sugerują, że w podgrupie mężczyzn z chorobą przerzutową wczesne dołączenie bisfosfonianów do terapii hormonalnej może wpływać korzystnie na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (HR — 0,88; 95% CI: 0,79–0,98; $p = 0,025$), co przekłada się na bezwzględną poprawę odsetka przeżyć 4-letnich o 5 punktów procentowych. Po wyłączeniu z metaanalizy wyników badania MRC PR05, w którym stosowano klodronian, w badaniach z użyciem kwasu zoledronowego efekt ten nie został potwierdzony (HR — 0,94; 95% CI: 0,83–1,07; $p = 0,32$) [37]. W podgrupie chorych z nowotworem zaawansowanym, jednak bez przerzutów odległych, wyniki metaanalizy dotyczące wpływu na OS są negatywne, zarówno uwzględniając badania z klodronianem (HR — 1,03; 95% CI: 0,89–1,18; $p = 0,72$), jak i w analizie ograniczonej wyłącznie do badań z kwasem zoledronowym (HR — 0,98; 95% CI: 0,82–1,16; $p = 0,78$).

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

U chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację brakuje danych wskazujących na skuteczność terapii kwasem zoledronowym (badanie ZOMETA 704 przerwano z uwagi na mniejszą, niż planowano, liczbę zdarzeń).

U chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami do kości w badaniach III fazy ani pamidronian, ani klodronian nie okazały się bardziej skuteczne od placebo pod względem wpływu na ból kostny czy częstość zdarzeń kostnych [38, 39]. Bardziej aktywny okazał się kwas zoledronowy, który uzyskał rejestrację w terapii chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości na podstawie wyników badania ZOMETA 039. Leczenie kwasem zoledronowym (4 mg co 3 tygodnie) w porównaniu do placebo wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania SRE po 24 miesiącach terapii — co najmniej jedno SRE wystąpiło u 38% chorych poddawanych terapii bisfosfonianem, natomiast u chorych otrzymujących placebo odsetek ten sięgał 49% ($p = 0,028$). U chorych otrzymujących bisfosfonian odnotowano większą o niemal 6 miesięcy medianę czasu do wystąpienia zarówno pierwszego SRE (HR — 0,68; $p = 0,009$), jak i łącznie wszystkich incydentów kostnych w trakcie leczenia (HR — 0,64; 95%

CI: 0,49–0,84; $p = 0,002$) [40]. Z drugiej strony, terapia bisfosfonianem nie wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka progresji choroby czy korzystnym wpływem na jakość życia chorych. Zaobserwowany efekt przeciwbólowy dotyczył jedynie chorych, którzy rozpoczęli leczenie kwasem zoledronowym w dawce 8 mg ($p = 0,026$) [41].

Podobnie jak u kobiet bisfosfoniany próbowano wykorzystać w terapii uzupełniającej chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego poddawanych leczeniu miejscowemu. Zarówno w badaniu z klodronianem (MRC PR04), jak i w badaniu z kwasem zoledronowym (ZEUS) nie zaobserwowano, by taka terapia zmniejszała ryzyko wystąpienia przerzutów do kości [42–44].

Podsumowując — możliwości wykorzystania bisfosfonianów u chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego obejmują:

- zmniejszenie ryzyka występowania zdarzeń kostnych u chorych z rozpoznaniem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości (kwas zoledronowy);
- zmniejszenia ryzyka utraty masy kostnej u niektórych mężczyzn (z czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy) poddawanych hormonoterapii zarówno paliatywnej, jak i uzupełniającej (bisfosfoniany).

Należy podkreślić, że nie ma danych pochodzących z wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie terapii bisfosfonianami u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości przed rozpoznaniem oporności na kastrację.

Dawkowanie bisfosfonianów w terapii chorych z przerzutami do kości

Dawkowanie klodronianu (1600 mg doustnie każdego dnia) i pamidronianu (90 mg dożylnie w 2-godzinnej iniekcji co 3–4 tygodnie) u chorych na przerzutowego raka piersi została ustalona w badaniach klinicznych.

Kwas zoledronowy w dawce 4 mg należy podawać w przypadku rozsiewu do kości w odstępach 3–4-tygodniowych. W 2017 roku opublikowano wyniki dwóch badań z randomizacją, w których porównano skuteczność standardowo stosowanej terapii kwasem zoledronowym z leczeniem o dłuższych odstępach czasu. Zarówno u chorych z rozpoznaniem raka piersi, jak i w przypadku chorych na raka gruczołu krokowego oraz szpiczaka terapia w odstępach 12-tygodniowych nie wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń kostnych niż leczenie prowadzone co 4 tygodnie [45, 46].

Podsumowanie

Postępowanie medyczne z chorym na nowotwór obejmuje kilka ważnych elementów. Najbardziej po-

żądanym celem terapii jest zahamowanie progresji/zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby; skuteczność bisfosfonianów w tym względzie zaobserwowano tylko u chorych na wczesnego raka piersi po menopauzie lub z jatrogenną utratą czynności jajników. Drugim istotnym komponentem terapii jest łagodzenie objawów lub niekorzystnych zdarzeń związanych z chorobą nowotworową, w tym leczenie bólu, hiperkalcemii, zmniejszanie ryzyka wystąpienia incydentów kostnych. Po trzecie, postępowanie medyczne powinno zmierzać do zapobiegania lub łagodzenia skutków ubocznych leczenia przeciwnowotworowego — w przypadku chorych na raka piersi lub gruczołu krokowego poddawanych terapii hormonalnej zastosowanie bisfosfonianów wpływa na zmniejszenie ryzyka utraty masy kostnej. Należy pamiętać, że w części z wymienionych wskazań można rozważyć terapię denosumabem, której skuteczność oceniona w badaniach III fazy niekiedy przewyższa efekt zastosowania bisfosfonianów.

Leczenie bisfosfonianami jest zazwyczaj dobrze tolerowane, a poważne działania niepożądane zdarzają się rzadko. Do najważniejszych należą: ostre reakcje nadwrażliwości (do 15–30% przy wykorzystaniu postaci parenteralnych), przejściowe nasilenie bólu kostnego, hipokalcemia, niewydolność nerek (u pacjentów z klinicznym kreatyniną < 30 ml/min bisfosfoniany należy stosować z ostrożnością), ostra martwica kości szczęki (do 1,5%, częściej podczas stosowania parenteralnego), nietypowe złamania kości udowej, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (głównie podczas terapii doustnej).

Piśmiennictwo

- Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011; 49(1): 2–19, doi: [10.1016/j.bone.2011.04.022](https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022), indexed in Pubmed: [21555003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555003/).
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(9): 1032–1045, doi: [10.4065/83.9.1032](https://doi.org/10.4065/83.9.1032), indexed in Pubmed: [18775204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18775204/).
- Van Acker HH, Anguille S, Willemen Y, et al. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacol Ther*. 2016; 158: 24–40, doi: [10.1016/j.pharmthera.2015.11.008](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.008), indexed in Pubmed: [26617219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26617219/).
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3: iii124–iii137, doi: [10.1093/annonc/mdu103](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103), indexed in Pubmed: [24782453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782453/).
- Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of Anastrozole-Induced Bone Loss with Monthly Oral Ibandronate during Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008; 14(19): 6336–6342, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-07-5101](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-5101).
- Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(9): 704–708, doi: [10.1093/jnci/90.9.704](https://doi.org/10.1093/jnci/90.9.704), indexed in Pubmed: [9586668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9586668/).
- Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risendronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 967–975, doi: [10.1200/JCO.2009.24.5902](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.5902), indexed in Pubmed: [20065185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065185/).
- Rhee Y, Song K, Park S, et al. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil®) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Endocr J*. 2013; 60(2): 167–172, doi: [10.1507/endocrj.ej12-0283](https://doi.org/10.1507/endocrj.ej12-0283), indexed in Pubmed: [23064476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23064476/).
- Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol*. 2013; 24(2): 398–405, doi: [10.1093/annonc/mds277](https://doi.org/10.1093/annonc/mds277), indexed in Pubmed: [23047045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047045/).
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9992): 433–443, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60995-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60995-3), indexed in Pubmed: [26040899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040899/).
- Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2): CD003474, doi: [10.1002/14651858.CD003474.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub3), indexed in Pubmed: [22336790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336790/).
- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003; 98(8): 1735–1744, doi: [10.1002/cncr.11701](https://doi.org/10.1002/cncr.11701), indexed in Pubmed: [14534891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14534891/).
- Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1): 114–122, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70539-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70539-4), indexed in Pubmed: [24332514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332514/).
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ*. 2003; 327(7413): 469, doi: [10.1136/bmj.327.7413.469](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7413.469), indexed in Pubmed: [12946966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946966/).
- Kaminski M, Rosen L, Gordon D, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in patients with breast cancer and multiple myeloma who are at high risk for skeletal complications. *J Clin Oncol*. 2004; 22(14_suppl): 857–857, doi: [10.1200/jco.2004.22.14_suppl.857](https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.14_suppl.857).
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(9): 1221–1227, doi: [10.1200/JCO.2010.32.5209](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5209), indexed in Pubmed: [21343561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343561/).
- Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19(12): 2007–2011, doi: [10.1093/annonc/mdn429](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn429), indexed in Pubmed: [18664560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664560/).
- Powles T, McCroskey E, Paterson A, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res*. 2006; 8(2): R13, doi: [10.1186/bcr1384](https://doi.org/10.1186/bcr1384), indexed in Pubmed: [16542503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16542503/).
- Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001; 19(1): 10–17, doi: [10.1200/JCO.2001.19.1.10](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.10), indexed in Pubmed: [11134190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11134190/).
- Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7): 734–742, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70226-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70226-7), indexed in Pubmed: [22704583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704583/).
- Zhu J, Zheng Y, Zhou Z. Oral adjuvant clodronate therapy could improve overall survival in early breast cancer: results from an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013; 49(9): 2086–2092, doi: [10.1016/j.ejca.2013.01.021](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.01.021), indexed in Pubmed: [23452992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452992/).
- von Minckwitz G, Möbus V, Schneeweiss A, et al. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(28): 3531–3539, doi: [10.1200/JCO.2012.47.2167](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2167), indexed in Pubmed: [23980081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980081/).
- Kristensen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol*. 2008; 47(4): 740–746, doi: [10.1080/02841860801964988](https://doi.org/10.1080/02841860801964988), indexed in Pubmed: [18465343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18465343/).
- Coleman R, Cameron D, Dodwell D, et al. AZURE investigators. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): 997–1006, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70302-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70302-X), indexed in Pubmed: [25035292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035292/).

25. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol.* 2015; 26(2): 313–320, doi: [10.1093/annonc/mdu544](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu544), indexed in Pubmed: [25403582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403582/).
26. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1353–1361, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60908-4).
27. Gralow J, Barlow WE, Paterson AH, et al. Phase III trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in primary breast cancer: SWOG/Alliance/ECOG-ACRIN/NCIC Clinical Trials Group/NRG Oncology study S0307. *J Clin Oncol.* 2015; 33(suppl).
28. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol.* 2016; 27(3): 379–390, doi: [10.1093/annonc/mdv617](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv617), indexed in Pubmed: [26681681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681681/).
29. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345(13): 948–955, doi: [10.1056/NEJMoa010845](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010845), indexed in Pubmed: [11575286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11575286/).
30. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MAP et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012; 15(1): 36–44, doi: [10.1038/pcan.2011.4](https://doi.org/10.1038/pcan.2011.4), indexed in Pubmed: [21894175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21894175/).
31. Choo R, Lukka H, Cheung P, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(5): 1239–1245, doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.11.007), indexed in Pubmed: [23265571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23265571/).
32. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(8): 745–755, doi: [10.1056/NEJMoa0809003](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003), indexed in Pubmed: [19671656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671656/).
33. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. Mrc Pr05 Collaborators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1300–1311, doi: [10.1093/jnci/djg038](https://doi.org/10.1093/jnci/djg038), indexed in Pubmed: [12953084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12953084/).
34. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MKB, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2009; 10(9): 872–876, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70201-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70201-3), indexed in Pubmed: [19674936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674936/).
35. Smith M, Halabi S, et al. Ryan ChJ 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.
36. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 287: 1163–1177.
37. Vale CL, Burdett S, Ryzdzewska LHM, et al. STOPCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(2): 243–256, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1), indexed in Pubmed: [26718929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718929/).
38. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(23): 4277–4284, doi: [10.1200/JCO.2003.05.147](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.147), indexed in Pubmed: [14581438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14581438/).
39. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol.* 2003; 21(17): 3335–3342, doi: [10.1200/JCO.2003.03.042](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.042), indexed in Pubmed: [12947070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12947070/).
40. 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(19): 1458–1468, doi: [10.1093/jnci/94.19.1458](https://doi.org/10.1093/jnci/94.19.1458), indexed in Pubmed: [12359855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12359855/).
41. 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(11): 879–882, doi: [10.1093/jnci/djh141](https://doi.org/10.1093/jnci/djh141), indexed in Pubmed: [15173273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173273/).
42. Mason MD, Sydes MR, Giahholm J, et al. Medical Research Council PR04 Collaborators. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer — results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873). *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(10): 765–776, doi: [10.1093/jnci/djk178](https://doi.org/10.1093/jnci/djk178), indexed in Pubmed: [17505072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505072/).
43. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MKB, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2009; 10(9): 872–876, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70201-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70201-3), indexed in Pubmed: [19674936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674936/).
44. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. 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; 67(3): 482–491, doi: [10.1016/j.euro.2014.02.014](https://doi.org/10.1016/j.euro.2014.02.014), indexed in Pubmed: [24630685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630685/).
45. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(7): 906–912, doi: [10.1001/jama-oncol.2016.6316](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2016.6316), indexed in Pubmed: [28125763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125763/).
46. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317(1): 48–58, doi: [10.1001/jama.2016.19425](https://doi.org/10.1001/jama.2016.19425), indexed in Pubmed: [28030702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030702/).