Apport des bisphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate

Sataa Sallami*, Sami Ben Rhouma*, Karim Cherif*, Nawfel Benrais**, Ali Horchani*

*. Service Urologie CHU La Rabta

** . Service Urologie Hôpital Militaire. Tunis-Tunisie

Faculté de Médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

S. Sallami, S. Ben Rhouma, K. Cherif, N. Benrais, A. Horchani

S. Sallami, S. Ben Rhouma, K. Cherif, N. Benrais, A. Horchani

Apport des bisphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate

The role of bisphosphonate in the treatment of bone metastases from prostate cancer

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 507 - 511

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 507 - 511

R É S U M É

Pré-requis : La survenue d'une métastase osseuse est un événement très fréquent dans l'évolution du cancer de prostate. C'est un tournant qui marque la gravité de la maladie. Avant que les métastases ne deviennent symptomatiques, le traitement préventif doit être indiqué pour éviter la survenue d'événements osseux graves.

But : Etudier l'apport des bisphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate

Méthodes : Revue de la littérature

Résultats : Les bisphosphonates jouent un rôle très important dans la prévention de la perte osseuse et permettent de réduire le risque d'événements osseux.

Conclusion : La prescription des bisphosphonates est actuellement recommandée dès le diagnostic des métastases osseuses.

S U M M A R Y

Background: Bone metastasis is very frequent in prostate cancer. It is a turning point that marks the severity of the disease. Before metastasis become symptomatic, treatment preventing bone events should be indicated.

Aim: To evaluate the role of bisphosphonate in the treatment of bone metastases from prostate cancer.

Methods: A review of literature

Results: Bisphosphonates play a very important role to prevent bone mass loss and to reduce bone complication events.

Conclusion: Bisphosphonates are recommended as preventive treatment at the time of diagnosis of bone metastatic prostate cancer.

M o t s - c l é s

Cancer de prostate ; métastase osseuse ; traitement préventif ; bisphosphonates

Key - w o r d s

Prostate cancer, bone metastasis, preventive treatment, bisphosphonate

Les cancers de la sphère urogénitale présentent un tropisme particulièrement important pour l'os. Le cancer le plus démonstratif est le cancer de prostate puisqu'au stade de métastases, on estime que 80% des patients ont des atteintes osseuses (1). Les complications de ces métastases osseuses sont une cause importante de morbidité chez les patients présentant un cancer de la prostate, causant des douleurs par compression médullaire et nerveuse, des paralysies par compression médullaire, des fractures pathologiques et des anomalies secondaires à l'hyper-calcémie chronique (2). En plus des ces évènements osseux, la perte osseuse secondaire à la castration chirurgicale ou hormonale majeure de façon significative ces risques (3, 4). La morbidité osseuse est alors très importante, parfois grave et dont la prise en charge est difficile (2). Le risque de survenue des complications osseuses est important et doit être estimé au moment du diagnostic et au cours de la surveillance des stades avancés du cancer de prostate (5). Cela signifie que l'on doit s'attendre chez ces patients à une morbidité osseuse importante et invalidante dès que le risque de survenue des métastases est important (5). A ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont très limitées pour des patients particulièrement âgés, fragiles et souvent multi-tarés. La radiothérapie et la chirurgie sont proposées pour le traitement des métastases osseuses localisées, tandis que la radiothérapie isotopique peut être indiquée pour les métastases osseuses symptomatiques et multiples (6). L'irradiation de l'hémicorps peut également fournir un apaisement de la douleur liée à une extension osseuse massive, mais l'importance des effets secondaires peut compromettre la qualité de vie (7). Nous disposons actuellement d'une classe très particulière de médicaments caractérisés par son tropisme osseux : les bisphosphonates (8). Le chef de file de cette classe est l'acide zolédronique qui, grâce à ses propriétés pharmacologiques, a été proposé dans le traitement des symptômes liés à l'extension métastatique osseuse et la prévention de ses complications (5). Le but de cette revue de la littérature est de décrire les propriétés des bisphosphonates, de donner ses principales applications thérapeutiques dans la prise en charge du cancer de prostate à risque d'extension osseuse.

METHODES

Nous avons consulté le moteur de recherche de données bibliographiques médicales « PubMed » donnant accès à la base de données bibliographique MEDLINE. Nous avons utilisé les mots clés suivants: cancer de prostate, métastase osseuse, bisphosphonates (prostate cancer, bone metastasis, bisphosphonate). Cette recherche a trouvé 142 articles. Nous avons retenu les articles, en langue anglaise ou française, publiés durant les 10 derniers ans (Septembre 2000 - Septembre 2010) (n=61). Ces dernières comportes des méta-analyses, des essais cliniques, des guidelines et des mises aux points. Nous n'avons pas retenu dans cette étude les articles en d'autres langues et ceux non disponibles (n=7). Pour répondre à nos objectifs, nous avons complété cette recherche par 9 autres articles publiés avant Septembre 2000. Nous passons en revue

les données actuelles des mécanismes d'actions biologiques des bisphosphonates, leurs indications actuelles dans la pratique clinique et les perspectives.

RESULTATS

PHYSIOPATHOLOGIE DES MÉTASTASES OSSEUSES

Les métastases osseuses sont des complications fréquentes de nombreux cancers dont celui de la vessie et de la prostate (9-11). Il existe deux types de métastases osseuses: les métastases ostéolytiques et les métastases ostéocondensantes (12). L'examen anatomopathologique des lésions ostéolytiques (le cancer du sein et cancer de la vessie) montre une résorption osseuse accrue dans l'environnement proche des cellules métastatiques. Cette hyper-résorption osseuse est consécutive à une stimulation par les cellules métastatiques de l'activité des ostéoclastes (9, 13). A l'inverse, la formation des métastases ostéocondensantes (le cancer de la prostate) est consécutive à une stimulation par les cellules métastatiques de l'activité des ostéoblastes (14). Il en résulte, sur le plan anatomopathologique, une formation excessive d'os fragile et de structure anarchique (10). Toutefois, cette phase d'ostéocondensation est précédée toujours d'une phase active de résorption osseuse (13, 15).

Quelle soit la nature d'une métastase osseuse, on observe toujours les mêmes modifications initiales qui suivent l'implantation d'un groupe de cellules tumorales dans l'os; à savoir l'association d'une ostéolyse locale et la libération de facteurs de croissance qui vont être responsables de l'auto-entretien d'un milieu favorable à la progression métastatique. Il s'agit d'un principe général bien identifié et qui explique en partie la difficulté de traiter les métastases osseuses par des traitements conventionnels comme la chimiothérapie (16). Ainsi, tout agent pharmacologique ayant la capacité de bloquer l'activité des ostéoclastes (et donc la résorption osseuse) sera utile dans le traitement des métastases osseuses, qu'elles soient de nature lytique ou condensante. Les bisphosphonates, agents pharmacologiques qui ont des propriétés anti-résorption (17-19) (Niveau 4, Grade B), répondent bien à ces objectifs.

ACTION DES BISPHOPHONATES

Les bisphosphonates sont caractérisées par une structure de base phosphate-carbone-phosphate (P-C-P) sur laquelle sont substituées au niveau de l'atome de carbone deux chaînes latérales R1 et R2 (17). La structure P-C-P et la chaîne R1 sont des chélateurs du calcium, conférant ainsi aux bisphosphonates une très forte affinité pour ce minéral osseux. La chaîne R2 est responsable de l'activité inhibitrice des bisphosphonates sur les ostéoclastes (17). Les bisphosphonates ont la propriété d'inhiber la formation, la migration et l'activité des ostéoclastes, et stimulent l'apoptose de ces cellules (18, 20, 21). Ils sont préférentiellement concentrés au niveau de l'os nouvellement formé et leur libération osseuse est accentuée par la résorption par les ostéoclastes.

Ainsi, l'action clinique des bisphosphonates est de favoriser la formation de tissu osseux, de limiter la résorption osseuse et

d'interrompre le cercle vicieux qui s'installe entre les cellules métastatiques et le milieu favorable à leur développement (18, 21, 22). Le mécanisme exact de l'action sur les cellules osseuses diffère en fonction de leurs structures moléculaires. Depuis 1997 (23), plusieurs études ont montré que les cellules tumorales et endothéliales sont les cibles thérapeutiques potentielles des bisphosphonates (23-27). On distingue plusieurs générations de bisphosphonates, classées selon leur structure biochimique et leur potentiel d'action (Tableau 1) (28-30).

Tableau 1 : Classification des bisphosphonates (28-30)

Génération	Dénomination internationale	Puissance relative
1 ^{ère} génération	Acide Etidronique	1
	Acide Clodronique	10
	Acide Tiludronique	10
2 ^{ème} génération	Acide Pmidronique	100
	Acide Alendronique	1000
3 ^{ème} génération	Acide Ibandronique	10000
	Acide Risedronique	10000
	Acide Zolédronique	20000

L'acide zolédronique est un bisphosphonate de dernière génération, dont la structure est hétérocyclique, composée d'une chaîne bisphosphonate et d'un "noyau" imidazolé, ce qui se traduit par une augmentation considérable de l'efficacité sur des modèles pré-cliniques par rapport aux autres bisphosphonates plus anciens (5). C'est un médicament injectable en IV, contrairement aux bisphosphonates de première génération administrés per os. Les études de toxicologie n'ont indiqué aucun effet significatif sur la fonction de système nerveux central, la mobilité gastro-intestinale, la contraction musculaire, la respiration et la fonction cardiaque (31). Les principaux organes affectés par l'administration parentérale de l'acide zolédronique sont le rein, l'os, le système gastro-intestinal, le foie, la rate, le poumon, la glande surrénale et le thymus. Il est tératogène chez les animaux (31).

Les études in vitro ont indiqué que 22% de l'acide zolédronique est lié aux protéines (31). Le tropisme de l'acide zolédronique sur l'os est tel que 60% du produit est immédiatement fixé sur le tissu osseux et les 40% circulants sont éliminés par le rein (32). L'excrétion est principalement rénale. Ainsi, son utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale grave n'est pas recommandée (31).

INDICATIONS ACTUELLES DES BIPHOSPHONATES ET PERSPECTIVES

Aujourd'hui, la suppression androgénique par castration chirurgicale ou chimique est le traitement de référence des stades métastatiques du cancer de prostate (Niveau 1, Grade A) (11), éventuellement complétée par les anti-androgènes non stéroïdiens (Niveau 1, Grade A), dont l'effet sur la survie

globale est contesté (5). Ces patients sont exposés à un risque certain d'ostéoporose hormono-induite (2-4). Cette diminution très significative de la densité osseuse semble être la principale cause de l'augmentation du risque de complications osseuses (33) (Niveau 1, Grade B). Ces complications attendues sont regroupées sous le terme générique d'événements osseux qui comprennent les fractures, les compressions médullaires, l'hypercalcémie maligne et la nécessité de recourir à la chimiothérapie ou la radiothérapie dans un but antalgique (10, 33-35).

Quelque soit la structure des bisphosphonates et leurs cibles résultantes, ceux-ci s'opposent à la résorption osseuse et sont efficaces dans la prévention des complications liées aux métastases osseuses (12).

Les études phase III, plus particulièrement l'étude 039 chez des patients atteints de cancer de prostate en échappement hormonal ont conclu à une dose optimale de 4 mg, en perfusion intraveineuse durant 15 min (Niveau 1, Grade A) (36, 37).

La fréquence optimale des injections n'est pas déterminée, elle est actuellement de 3 semaines à plusieurs mois en fonction de l'indication (Niveau 2, Grade B). Le schéma thérapeutique le plus commun est une injection mensuelle de 4 mg d'acide zolédronique à poursuivre jusqu'au PSA nadir (Niveau 2, Grade B) (37). L'effet thérapeutique doit être contrôlé par une scintigraphie osseuse montrant une stabilisation de la maladie osseuse, puis une augmentation de la densité osseuse (Niveau 3, Grade B) (5). Ils sont très bien tolérés (38). La toxicité rénale est surtout rencontrée en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min). Il existe une toxicité élective de la mandibule (5, 39, 40) à type d'ostéonécrose qui reste rare (moins de 1 % des patients traités), mais qui justifie une vigilance accrue. L'utilité de la prévention des complications de l'ostéoporose androgéno-dépendante chez l'homme par les bisphosphonates est plus discutable et doit être analysée de manière spécifique. Dans l'attente de résultats plus précis, les bisphosphonates ne sont indiqués qu'en cas de métastases symptomatiques (Niveau 1, Grade A) (5). L'utilisation systématique d'un bisphosphonate pour prévenir le risque de développer des métastases osseuses n'est pas encore recommandée (41).

MODALITÉS DE L'ÉVALUATION DES TRAITEMENTS DES MÉTASTASES OSSEUSES PAR LES BIPHOSPHONATES

Initialement, les bisphosphonates de 1^{ère} et de 2^{ème} génération ont été évalués avec la douleur comme critère de jugement principal. Il s'agit d'un critère subjectif, même lorsqu'il est basé sur l'analyse d'auto-questionnaires (5). L'idéal pour évaluer l'efficacité d'un bisphosphonate dans l'indication des métastases osseuses c'est de disposer de marqueurs spécifiques de la reconstruction de l'os permettant de juger de l'absence de progression (5). Actuellement le standard est d'utiliser l'événement osseux comme critère de jugement d'efficacité (Niveau 2, Grade B) (5). La douleur qui est un critère subjectif et multifactoriel, est évaluée par des auto-questionnaires adaptés à la pathologie tumorale, associés à une évaluation de la qualité de la vie (Niveau 4, Grade B) (5).

RÉSULTATS ACTUELS: L'EXEMPLE DU CANCER DE LA PROSTATE

Les premières études cliniques portant sur l'utilisation des bisphosphonates oraux dans le cancer de la prostate ont montré une réduction significative de la symptomatologie douloureuse de 38% versus 19% dans le groupe placebo (Niveau 2, Grade B) (42).

L'acide zolédronique est actuellement le seul bisphosphonate qui permet une diminution significative du risque d'événements osseux chez les patients atteints d'un cancer de prostate au stade d'échappement hormonal (Niveau 1, Grade A) (43). Les différentes études s'accordent sur une diminution significative de la douleur (44, 45). Dans une étude randomisée contre placebo (43), les patients ayant un cancer de prostate en échappement hormonal (PSA moyens de 211 à 277 ng/ml) et avec métastases osseuses symptomatiques ont été traités par l'acide zolédronique 4 mg ou placebo pendant 36 mois. L'évaluation a porté sur la fréquence des événements osseux et la douleur. Les résultats ont montré que l'acide zolédronique a diminué significativement la fréquence des événements osseux de 39% et a retardé l'apparition du 1^{er} événement osseux de plus de 6 mois. La survie sans événement osseux est également retardée. Le nombre moyen d'événements osseux par patient est nettement diminué chez les patients traités. L'étude menée par Saad et col a montré que l'acide zolédronique est

remarquablement efficace sur les complications osseuses objectives et sur la douleur osseuse d'origine métastatique (Niveau 1, Grade A) (2). Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs et le bisphosphonate est recommandé dans la prévention des complications osseuses (45-55). A titre de comparaison, aucune chimiothérapie n'a fait la preuve de réponse objective sur l'os dans le cancer de la prostate au stade d'échappement hormonal. Pourtant les indications actuelles de la chimiothérapie sont restreintes à l'échappement symptomatique. Les bisphosphonates avec un niveau de toxicité inférieur aux chimiothérapies actuelles apportent un bénéfice bien établi sur les symptômes osseux (Niveau 1, Grade A) (5). Leur prescription est actuellement recommandée, par certains auteurs, dès le diagnostic des métastases osseuses (56, 57). D'autres proposent même une association avec les taxanes (Docetaxel) et serait largement plus efficace (58-63).

CONCLUSION

Les bisphosphonates (l'acide zolédronique), faciles à manipuler, agissent efficacement sur la douleur et préviennent les événements osseux indésirables des métastases du cancer de la prostate. L'utilisation systématique d'un bisphosphonate pour prévenir le risque de développer des métastases osseuses n'est pas encore recommandée.

Références

1. Chodak GW, Vogelzang NJ, Caplan RJ, Soloway MS, Smith JA. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Group. *JAMA*. 1991; 265:618-21.
2. Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol*. 2006; 49: 429-40.
3. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1997;157: 439-44.
4. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer*. 1997; 79:545-50.
5. Colombel M. Apport des bisphosphonates dans la prise en charge des métastases osseuses des cancers urologiques. *Prog Urol*. 2003;13:18-23.
6. Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med*. 2001;31:62-8.
7. Kuban DA, Delbridge T, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Half-body irradiation for treatment of widely metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1989;141:572-4.
8. Flanagan AM, Chambers TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif. Tissue Int*. 1991; 49: 407-15.
9. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocrine Rev*. 1998; 19:18-54.
10. Green JR. Skeletal complications of prostate cancer: pathophysiology and therapeutic potential of bisphosphonates. *Acta Oncol*. 2005; 44: 282-92.
11. Lebre T, Méjean A. Physiopathologie, diagnostic et prise en charge des métastases osseuses du cancer de prostate. *Prog Urol*. 2008;18:S349-56.
12. Clézardin P. Bisphosphonates et métastases osseuses des tumeurs solides: intérêt thérapeutique au-delà de l'activité anti-ostéolytique. *Prog Urol*. 2003; 13: 28-35.
13. Keller ET. The role of osteoclastic activity in prostate cancer skeletal metastases. *Drugs Today* 2002; 38:91-102.
14. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*. 2000; 289:1501-4.
15. Zhang J, Dai J, Qi Y et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest*. 2001;107:1235-44.
16. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:584-93.
17. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000; 88:2961-78.
18. Santini D, Vincenzi B, Tonini G, Scarpa S, Baldi A. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9:3215.
19. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9: 295-306.
20. Clézardin P, Gligorov J, Delmas P. Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis. *Joint Bone Spine*. 2000;67: 22-9.
21. Eaton CL, Coleman RE. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment. *Cancer Treat Rev*. 2003; 29:189-98.
22. Delmas PD. Bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *N Engl J Med*. 1996; 1836-7.
23. Boissier S, Magnetto S, Frappart L, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res*. 1997;57: 3890-4.

24. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.* 2000; 60: 2949-54.
25. Virtanen SS, Väänänen HK, Härkönen PL, Lakkakorpi PT. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *Cancer Res.* 2002; 62:2708-14.
26. Lee MV, Fong EM, Singer FR, Guenette RS. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2001;61:2602-8.
27. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302:1055-61.
28. 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.
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: 948-55.
30. Mason MD, Sydes MR, Glaholm J, et al. 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;99:765-76.
31. Ibrahim A, Scher N, Williams G, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2003;9: 2394-9.
32. Green JR. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol.* 2001;28:4-10.
33. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2000; 163:181-6.
34. 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.
35. Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, Barghout V, Lipton A. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database. *Cancer.* 2008;113:1438-45.
36. Berenson JR, Vescio RA, Rosen LS, et al. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2001;7:478-85.
37. Colombel M. Prescription de bisphosphonates dans le cancer de prostate. *Prog Urol.* 2008;18:5-7.
38. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist.* 2004;4:28-37.
39. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, et al. Higher incidence of osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest.* 2009;27:221-6.
40. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol.* 2009;30:390-5.
41. Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol Oncol.* 2006;24:4-12.
42. Elomaa I, Kylmälä 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.
43. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest.* 2002; 20:45-54.
44. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* 2001;165:136-40.
45. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Saad F. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:986-9.
46. Dawson NA. Bisphosphonates: their evolving role in the management of prostate cancer-related bone disease. *Curr Opin Urol.* 2002;12:413-28.
47. Asahi H, Mizokami A, Maeda Y, Komatsu K, Koshida K, Namiki M. Bisphosphonate therapy for hormone refractory prostate cancer with bone metastasis. *J Urol.* 2003;169:281-2.
48. Coleman R, Gnant M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3:213-8.
49. Hong SJ, Cho KS, Cho HY, Ahn H, Kim CS, Chung BH. A prospective, multicenter, open-label trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory prostate cancer. *Yonsei Med J.* 2007;48:1001-8.
50. Keller ET, Dai J, Escara-Wilke J, et al. New trends in the treatment of bone metastasis. *J Cell Biochem.* 2007;102:1095-102.
51. Kikuno N, Urakami S, Nakamura S, Shiina H, Igawa M. Effect of zoledronic acid on metastatic hormone-refractory prostate cancer resistant to taxane, estramustine, carboplatin, and dexamethasone. *Int J Urol.* 2007;14:82-4.
52. Paule B, Cicco A. Les biphosphonates dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate *Prog Urol.* 2001;11:1205-12.
53. Stewart AB, Lwaleed BA, Douglas DA, Birch BR. Current drug therapy for prostate cancer: an overview. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2005;5:603-12.
54. Rosenberg J, Small EJ. Prostate cancer update. *Curr Opin Oncol.* 2003;15:217-21.
55. Michaelson MD, Kaufman DS, Kantoff P, Oh WK, Smith MR. Randomized phase II study of atrasentan alone or in combination with zoledronic acid in men with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 2006;107:530-5.
56. Saad F, Higano CS, Sartor O, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of prostate cancer: recommendations from an expert panel. *Clin Genitourin Cancer.* 2006; 4:257-62.
57. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008; 19: 420-32.
58. Karabulut B, Erten C, Gul MK, et al. Docetaxel/zoledronic acid combination triggers apoptosis synergistically through downregulating antiapoptotic Bcl-2 protein level in hormone-refractory prostate cancer cells. *Cell Biol Int.* 2009; 33: 239-46.
59. Efstathiou E, Bozas G, Kostakopoulos A, et al. Combination of docetaxel, estramustine phosphate, and zoledronic acid in androgen-independent metastatic prostate cancer: efficacy, safety, and clinical benefit assessment. *Urology.* 2005;65:126-30.
60. Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, et al. Docetaxel, vinorelbine, and zoledronic acid as first-line treatment in patients with hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Eur Urol.* 2007;52:1020-7.
61. Budman DR, Calabro A. Zoledronic acid (Zometa) enhances the cytotoxic effect of gemcitabine and fluvastatin: in vitro isobologram studies with conventional and nonconventional cytotoxic agents. *Oncology.* 2006;70:147-53.
62. Zafeirakis A, Zissimopoulos A, Baziotis N, Limouris GS. Management of metastatic bone pain with repeated doses of rhenium 186-HEDP in patients under therapy with zoledronic acid: a safe and additively effective practice. *Cancer Biother Radiopharm.* 2009;24:543-50.
63. Tu SM, Lin SH. Current trials using bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer J.* 2008;14:35-9.