

Tratamiento médico de las metástasis óseas en el cáncer de próstata

I. NALDA ARIZA, J. CASSINELLO ESPINOSA, M. PEÑAS PITA DA VEIGA, L. BERNIER GARCÍA

Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

RESUMEN

Hasta un 80 % de los pacientes con cáncer de próstata avanzado presentan metástasis óseas durante la historia natural de su enfermedad. La afectación ósea condiciona un aumento de morbimortalidad, lo que causa un impacto negativo en su calidad de vida y limita su funcionalidad. Esto se debe tanto al desarrollo de eventos relacionados con el esqueleto (ERE o SRE) como a la presencia de otras complicaciones, entre las que destaca el dolor o la hipercalcemia.

El manejo de la enfermedad ósea en el paciente con cáncer de próstata metastásico debe llevarse bajo un enfoque multidisciplinar en el que el tratamiento sistémico juega un papel fundamental, tanto terapéutico como preventivo.

Desde que en 2011 se acuñase el término *agentes modificadores del hueso* (BTA), los bisfosfonatos y el denosumab han constituido los pilares básicos en el tratamiento médico de estos pacientes al disminuir el riesgo de presentar los SRE descritos y mejorar, consecuentemente, su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Eventos relacionados con el esqueleto. Bisfosfonatos. Denosumab. RANK-L.

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de próstata avanzado se desarrollan metástasis óseas hasta en el 75-80 % de los casos, localizadas con mayor frecuencia en el esqueleto axial (1). La naturaleza de las metástasis óseas en el cáncer de próstata es habitualmente osteoblástica; sin embargo, en determinadas situaciones, se ha descrito un componente resorptivo, osteolítico, tanto histológica como bioquímicamente (2).

ABSTRACT

Up to 80 % of patients with advanced prostate cancer develop bone metastases during the natural history of their disease. Bone involvement results in an increased morbidity and mortality, causing a negative impact on their quality of life and limiting their functionality. This is due both to the development of Skeletal-Related Events (SRE) and to the presence of other complications, among which pain or hypercalcemia.

The management of bone disease in the patient with metastatic prostate cancer should be carried out under a multidisciplinary approach, in which systemic treatment plays a fundamental role both therapeutically and preventively.

Since the term Bone-Targeted Agents (BTA) was coined in 2011, bisphosphonates and Denosumab have been the mainstays of the medical treatment for these patients, associating a reduction in the risk of development of the described SRE, as well as improving the quality of life of the patients.

KEYWORDS: *Skeletal-related events. Bisphosphonates. Denosumab. RANK-L.*

La presencia de metástasis óseas puede cursar de forma asintomática. Lo frecuente, sin embargo, es que se traduzca en un aumento de la morbilidad, con un notable deterioro en la calidad de vida de los pacientes, que presentan, hasta en un 40 % de los casos, complicaciones asociadas a dichas metástasis (3). Estas complicaciones se denominan *eventos relacionados con el esqueleto* (ERE o SRE, en la denominación anglosajona) y son cuatro: desarrollo de fracturas patológicas, la aparición

de compresión medular, la necesidad de radioterapia sobre el hueso y la realización de cirugía ósea.

Además de los citados SRE, el dolor es el síntoma más frecuente asociado a las metástasis óseas y reduce la independencia y la autonomía funcional de estos pacientes; también la hipercalcemia, que constituye un evento sistémico y potencialmente mortal, aunque reversible.

Entre las opciones terapéuticas para los pacientes con metástasis óseas existen la radioterapia, la cirugía ortopédica y el tratamiento sistémico con bifosfonatos, denosumab o radiofármacos, además del tratamiento sintomático de apoyo y el tratamiento oncológico específico, todo ello evaluado de forma multidisciplinar.

Desde que en 2011 se publicara la actualización de la guía de práctica clínica de ASCO para el manejo de las metástasis óseas (4), se acuñó el concepto de *agentes modificadores del hueso* (BTA: *bone-target agents*) para referirse tanto a los bifosfonatos como al anticuerpo monoclonal denosumab, término que mantenemos en la actualidad. A continuación, revisaremos el papel de estos BTA en el abordaje terapéutico sistémico de las metástasis óseas en el cáncer de próstata.

BISFOSFONATOS

Los bifosfonatos constituyen uno de los pilares fundamentales del tratamiento para evitar las complicaciones asociadas a las metástasis óseas. Gracias a su estructura similar al pirofosfato endógeno, los bifosfonatos inhiben la maduración de los osteoclastos y su fijación a la superficie del hueso, lo que disminuye la reabsorción

ósea. Tras su administración, los bifosfonatos se unen al hueso mineral y son internalizados por los osteoclastos, induciendo su apoptosis.

Desde los ochenta el uso de los bifosfonatos ha ido evolucionando en el paciente oncológico. Inicialmente estaban indicados para el control de la hipercalcemia tumoral, pero actualmente han adquirido un papel esencial en el manejo de la salud ósea y existen diferentes generaciones de fármacos en función de su estructura bioquímica y de sus propiedades (5) (Fig. 1). Los nuevos bifosfonatos (pamidronato, alendronato, ibandronato y ácido zoledrónico) son más potentes que los bifosfonatos de primera generación (clodronato y etidronato). El ácido zoledrónico es 850 veces más potente que el pamidronato y 20 veces más potente que el ibandronato. Los bifosfonatos pueden usarse tanto para el control del dolor óseo que deriva de la enfermedad ósea diseminada como para reducir el riesgo de SRE, manejar la hipercalcemia tumoral y disminuir la comorbilidad asociada a la afectación ósea (6).

Tradicionalmente, la dosis recomendada de ácido zoledrónico es de 4 mg cada 3-4 semanas, aunque la posología debe individualizarse en función de las comorbilidades previas del paciente y de la toxicidad derivada del uso del propio fármaco. En relación a la búsqueda de dosis ajustadas para una menor incidencia de efectos adversos, se realizó un estudio de no inferioridad en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple con afectación ósea en el que se comparaba la administración de ácido zoledrónico a la dosis habitual de 4 mg, administrado cada 4 semanas, frente a un intervalo de administración cada 12 semanas durante 2 años. Los resultados del estudio avalan la no inferioridad

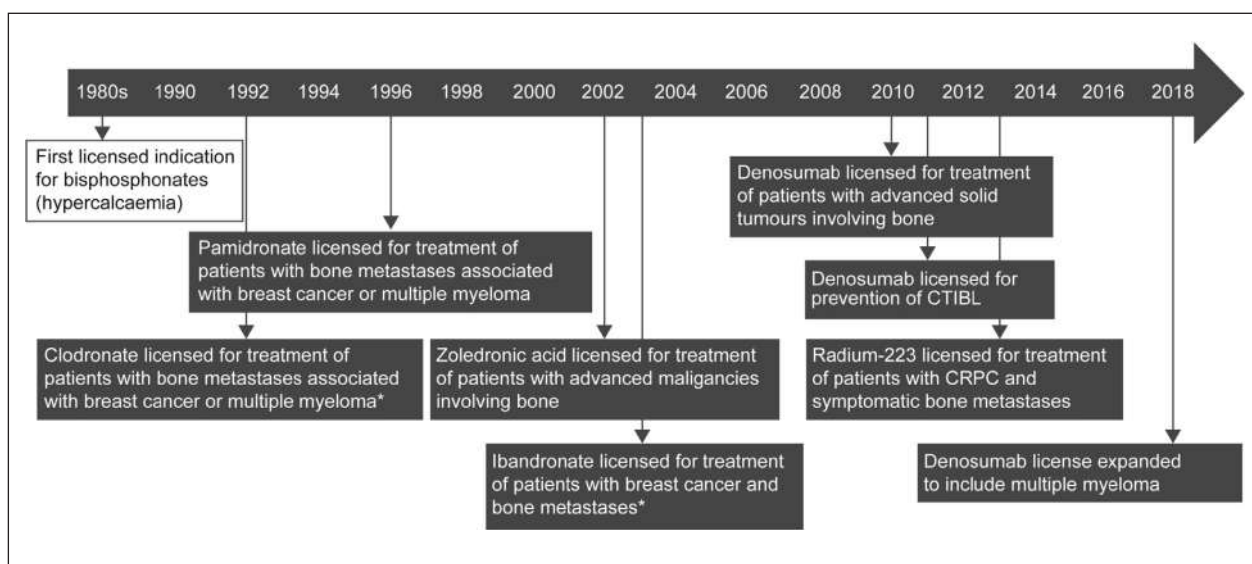


Fig. 1. Evolución del desarrollo de los bifosfonatos y del denosumab en el manejo de la enfermedad ósea en el paciente oncológico. CRPC: castrate-resistant prostate cancer; CTIBL: cancer therapy-induced bone loss. Figura extraída de: Von Moos R, Costa L, González-Suárez E, et al. (5).

ridad de la administración cada 12 semanas en términos de riesgo de presentar SRE (el 29,5 % en el grupo de administración cada 4 semanas frente al 28,6 % en el grupo de administración cada 12 semanas sufrieron al menos 1 SRE durante los 2 años de tratamiento, $p < 0,001$ para no inferioridad). Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en el desarrollo de osteonecrosis mandibular, insuficiencia renal o alteración de *performance status* entre ambos grupos (7). Con los datos obtenidos del estudio se abre la opción de la administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas como alternativa no inferior; sin embargo, se precisa mayor evidencia sobre qué grupos de pacientes pueden beneficiarse de esta posología y cuáles precisan un menor intervalo de dosificación.

El papel del ácido zoledrónico en el cáncer de próstata debe analizarse en los diferentes escenarios que se desarrollan a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Por un lado, en el contexto del cáncer de próstata resistente a castración (CRPC) el ácido zoledrónico es el único bisfosfonato que ha demostrado beneficio en términos de reducción de SRE, según los datos obtenidos de un estudio de fase III, el Estudio 039, en el que se aleatorizaron 643 pacientes con CRPC con metástasis óseas a recibir 4 mg de ácido zoledrónico frente a placebo. El estudio inicial, así como los resultados tras el seguimiento a 24 meses de tratamiento, mostró un descenso tanto en la incidencia de SRE (38 % frente a 49 %, $p = 0,028$) como en la mediana de tiempo al desarrollo del primer SRE (488 días frente a 321 días, $p = 0,009$), con una reducción de riesgo de SRE del 36 % (RR 0,64, IC 95 %, 0,485-0,845; $p = 0,002$). No se objetivaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (OS) ni supervivencia libre de progresión (PFS) (8). Por lo tanto, se recomienda la administración de ácido zoledrónico en pacientes con CRPC desde el diagnóstico de metástasis óseas, incluso en ausencia de síntomas, de forma indefinida a lo largo de la enfermedad. Sin embargo, puede considerarse la interrupción del tratamiento atendiendo a determinados factores de mejor pronóstico, como la existencia de enfermedad ósea oligometastásica susceptible de tratamiento radical, pacientes con bajo riesgo de complicaciones óseas o con respuesta mantenida durante 2 años al tratamiento sistémico (9).

En contraposición, este beneficio no se ha descrito en el escenario del cáncer de próstata sensible a castración (CPHS). El estudio de fase III CALGB 90202, realizado en pacientes con CPHS y metástasis óseas en tratamiento con terapia de deprivación androgénica (ADT), no logró demostrar beneficio alguno en términos de reducción de riesgo de SRE ni de retraso en la aparición del primer SRE (31,9 meses frente a 29,8 meses; HR 0,97) (10). Por otro lado, la adición de ácido zoledrónico a tratamientos indicados en el tratamiento de primera línea de CPHS no ha demostrado un aumento de la supervi-

encia, como es el caso de la adición a docetaxel en el estudio STAMPEDE (11). Por consiguiente, el uso de bisfosfonatos no se recomienda de manera sistemática, ni con carácter profiláctico ni terapéutico, en pacientes con CPHS y con afectación ósea (9).

Entre los principales efectos adversos derivados del uso de bisfosfonatos, destacan la toxicidad renal, la hipocalcemia y la osteonecrosis mandibular. Durante su uso debe monitorizarse la creatinina sérica antes de cada administración. Está contraindicado su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. Del mismo modo, debe realizarse la determinación de los valores de calcio, de fósforo y de magnesio debido al riesgo de hipofosfatemia e hipocalcemia. Es recomendable el uso concomitante de suplementos de calcio y de vitamina D, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. La osteonecrosis mandibular es uno de los efectos adversos más importantes derivados del uso de agentes de antirresorción ósea (12). Este fenómeno puede manifestarse como presencia de dolor, exposición ósea, necrosis, celulitis facial, presencia de fístulas, pérdida de piezas dentales, halitosis e hipoestesia mentoniana o en labio inferior, y su aparición se relaciona fundamentalmente con el uso, especialmente si es prolongado y a altas dosis, de bisfosfonatos y denosumab con similar incidencia (13,14). En el caso de los bisfosfonatos, pueden aparecer hasta en un 6-7 % de los pacientes asociada a periodontitis y a su uso prolongado, tanto del ácido zoledrónico como del pamidronato y del ibandronato (15); por este motivo, se recomienda evitar manipulaciones dentales durante el tratamiento. Por otro lado, se ha descrito la aparición de síntomas agudos, como escalofríos, fiebre, dolor óseo o disnea tras la administración intravenosa de bisfosfonatos.

DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente con alta afinidad a RANK-L y neutraliza su actividad, lo que interfiere con la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que inhibe la destrucción ósea (15).

El ambiente de citoquinas del hueso en presencia de células tumorales estimula la destrucción ósea, lo que, a su vez, constituye un estímulo que favorece el tropismo al hueso de las células metastásicas. Este círculo vicioso se produce porque las células tumorales liberan factores de crecimiento que estimulan la producción de RANK-L (ligando del receptor transmembrana activador del factor nuclear kappa B, citoquina miembro de la familia de TNF o factor de necrosis tumoral) por parte de las células del estroma y de los osteoblastos y que se une a su receptor RANK, situado en la superficie de los osteoclastos (16). Esta unión activa los osteoclastos que

reabsorben la matriz ósea y liberan potentes factores de crecimiento que promueven, a su vez, la colonización celular tumoral alrededor del hueso, lo que perpetúa el círculo vicioso (17). Así, RANK-L se convierte en diana terapéutica de primer orden en los tumores con metástasis óseas establecidas o con una elevada tendencia a su desarrollo, como en el caso del cáncer de próstata (18,19) (Fig. 2).

Se recomienda la administración de denosumab a dosis de 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas y se precisa suplementación de calcio y de vitamina D de forma continuada durante su uso. Del mismo modo que los bifosfonatos, su administración está indicada desde el diagnóstico de enfermedad metastásica ósea. Sin embargo, dados los efectos adversos derivados de su suspensión, y que se revisan a continuación, el tratamiento con denosumab debe administrarse de forma indefinida. Existe la posibilidad de su suspensión en casos seleccionados (9) y en dependencia de los efectos secundarios que hayan podido desarrollarse.

Fizazi y cols. (15) realizaron un estudio de fase III con 1904 pacientes diagnosticados de CRPC con metástasis óseas en el que se comparó el uso de denosumab a dosis de 120 mg administrados por vía subcutánea frente a 4 mg intravenosos de ácido zoledrónico, con el objetivo primario de valorar el impacto en términos de tiempo al desarrollo del primer SRE. En el estudio, denosumab resultó ser superior al ácido zoledrónico en la reducción

del riesgo al primer SRE, con una mediana del tiempo hasta el primer evento óseo en el brazo de denosumab de 20,7 meses y de 17,1 meses para el ácido zoledrónico (RR 0,82; IC 95 %, 0,71-0,95; $p = 0,008$). De los 727 pacientes que experimentaron un primer SRE, 341 (36 %) lo hicieron en el grupo de denosumab y 386 (41 %) en el del ácido zoledrónico. Sin embargo, la supervivencia global (HR 1,03; IC 95 %, 0,91-1,17; $p = 0,65$) y la supervivencia libre de progresión (HR 1,06; IC 95 %, 0,95-1,18; $p = 0,30$) fueron similares entre ambos grupos. La toxicidad renal se presentó con mayor frecuencia en el grupo tratado con ácido zoledrónico, mientras que los episodios de hipocalcemia fueron más frecuentes con denosumab: 121 (13 %) frente a 55 (6 %); $p < 0,0001$. A su vez, la osteonecrosis mandibular fue un fenómeno infrecuente y su incidencia fue similar en ambos brazos terapéuticos, sin presentar diferencias significativas: 22 (2 %) en el grupo de denosumab frente a 12 (1 %) en el brazo de ácido zoledrónico ($p = 0,09$) (15).

Atendiendo a los resultados obtenidos, denosumab fue mejor que el ácido zoledrónico en la prevención del desarrollo de SRE en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas, lo que actualmente constituye el tratamiento de elección en este contexto (20).

Posteriormente se han publicado tres metaanálisis que confirman la superioridad de denosumab sobre el ácido zoledrónico en la prevención de SRE de pacientes con CPRC

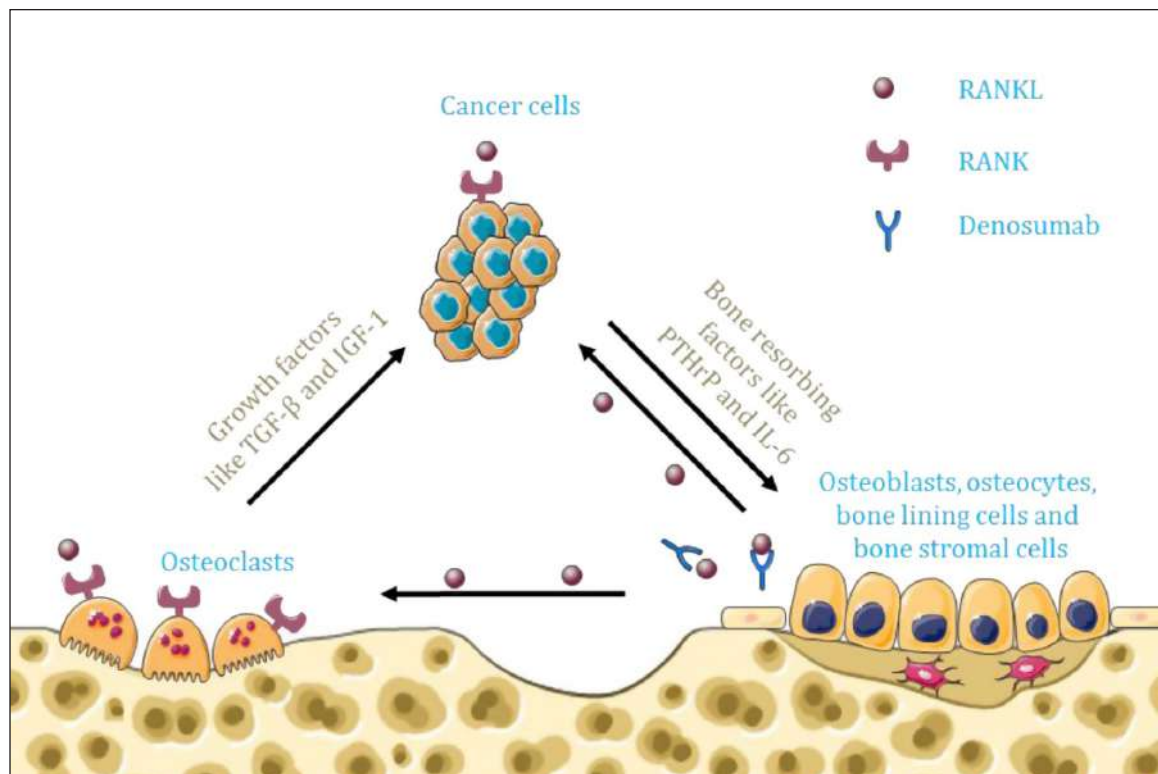


Fig. 2. Procesos biológicos en la formación de las metástasis óseas (19).

metastático y cáncer de mama (21). Del mismo modo se ha demostrado la no inferioridad del uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en el tiempo a la aparición de SRE en otros tumores sólidos diferentes de mama y próstata (22).

En relación a los efectos adversos derivados del uso de denosumab previamente mencionados, se han realizado estudios posteriores en los que se describe una incidencia de hipocalcemia que puede alcanzar el 30 %, a pesar del uso de suplementos de calcio y de vitamina C (23). Esta incidencia es mayor al inicio del tratamiento, y se presenta raramente después de más de 12 meses de uso de denosumab. Con respecto a la incidencia de osteonecrosis mandibular con el uso de denosumab, no se han hallado diferencias significativas frente al ácido zoledrónico en los estudios realizados (23,24).

Por otro lado, y debido a la supervivencia cada vez mayor en los pacientes con CRPC, aún en estadios avanzados, que supone tratamientos prolongados con BTA, en el caso del denosumab es importante tener en cuenta una serie de consideraciones antes de valorar su retirada. A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea y el recambio óseo ya no se ve suprimido tras la retirada del fármaco. Datos de diferentes estudios sugieren que tras la retirada de denosumab se produce un aumento del recambio óseo con una disminución de la densidad mineral ósea, lo que se traduce en muchas series en un aumento de la incidencia de fracturas vertebrales (25). Por este motivo, en pacientes en los que se suspenda el uso de denosumab debe plantearse el uso semestral de ácido zoledrónico con la finalidad de evitar una posible reactivación osteolítica secundaria (9).

BTA COMO PREVENCIÓN DE APARICIÓN DE METÁSTASIS ÓSEAS EN CRPC

El proceso de la formación de metástasis es complejo y en él intervienen múltiples factores, como la influencia hormonal, mecanismos de hipoxia, factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias, entre otros. El papel de los BTA en la modificación del microambiente celular para evitar el desarrollo de metástasis es controvertido y precisa de mayor evidencia para su indicación en la actualidad. Según las recomendaciones publicadas recientemente en las guías ASCO, el uso de denosumab o de bisfosfonatos no está indicado como profilaxis de enfermedad metastásica en pacientes con CRPC no metastásico (26). Por un lado, en el estudio de fase III ZEUS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de incidencia de metástasis óseas en el grupo de ácido zoledrónico frente a placebo (27). Por otro lado, el estudio de fase III realizado con denosumab objetivó un aumento significativo en términos de supervivencia libre de metástasis en comparación con el grupo de placebo (mediana de 29,5 meses frente a 25,2 meses, HR 0,85, IC 95 %, 0,73-0,98), sin que se

observara beneficio en términos de supervivencia global (mediana de 44 meses frente a 45 meses, HR 1,01) y describiéndose hasta en un 5 % de los pacientes osteonecrosis mandibular y en un 2 %, hipocalcemia (28).

BTA EN LA PREVENCIÓN DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Aunque no es el tema principal de esta revisión, en términos de salud ósea en relación a la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento oncológico (*cancer therapy-induced bone loss*, CTIBL), el uso semestral de denosumab a bajas dosis en cáncer de próstata no metastásico ha demostrado, frente a placebo, un aumento de la densidad mineral ósea y reducción de la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes en tratamiento prolongado con tratamiento de deprivación androgénica (1,5 % frente a 3,9 %; RR 0,38; IC 95 %, 0,19-0,78; $p = 0,006$) (29). Sin embargo, la indicación de tratamiento debe individualizarse en base a diferentes factores, como el riesgo de fractura o la densidad de masa ósea (26). El uso de bisfosfonatos no ha demostrado beneficio en esta indicación en pacientes con cáncer de próstata. Existen algunas herramientas, como la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, *The World Health Organization Fracture Risk Assessment tool (FRAX)*, que pueden ser empleadas para calcular el riesgo de fractura a diez años. El tratamiento con BTA en pacientes con tratamiento hormonal debe considerarse cuando presentan un $T\ score \leq 2$ o factores clínicos de riesgo (30).

CONCLUSIONES

La presencia de metástasis óseas se produce hasta en un 80 % de los pacientes con cáncer de próstata en estadios avanzados, lo que condiciona tanto un deterioro funcional como el desarrollo de complicaciones, como los SRE descritos, con la repercusión que estos suponen en la calidad de vida y en la supervivencia de nuestros pacientes. El manejo de la enfermedad metastásica ósea debe ser multidisciplinar y debe tener como eje principal en muchas ocasiones el tratamiento farmacológico, en el que juegan un papel fundamental los principales BTA, los bisfosfonatos y el denosumab. Ambos han demostrado ser eficaces en la reducción de SRE en pacientes con cáncer de próstata; sin embargo, en los estudios realizados hasta la fecha el denosumab se ha consolidado como alternativa de elección. Tanto la indicación de su uso como la posología y la duración de ambos deben ser individualizadas, teniendo en cuenta los efectos adversos derivados de su uso y el beneficio que aportan a nuestros pacientes. No debemos olvidar, además, la importancia del tratamiento de apoyo, tanto en términos de salud ósea, mediante la suplementación de calcio y de vitamina D,

como en el manejo básico de la analgesia, con el objetivo de reducir al máximo la morbilidad derivada de las metástasis óseas, buscando el mayor beneficio de forma integral en los estadios avanzados de la enfermedad.

CORRESPONDENCIA:

Javier Cassinello Espinosa
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Guadalajara
C/ Donantes de Sangre, s/n
19002 Guadalajara
e-mail: jcassinelloespinosa@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578-83. DOI: 10.1053/hp.2000.6698
- Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, et al. The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 Suppl 7(Suppl.7):S1-S30. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0080
- Decroisette C, Monnet I, Berard H, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: a French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol* 2011;6:576-82.
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 2011;29(16):2293]. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1221-7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5209
- Von Moos R, Costa L, González-Suárez E, et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev* 2019;76:57e67.
- D'Oronzio S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options: up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol* 2019;15:004
- Himelstein 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
- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
- Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;(Suppl.3)25:iii124-37.
- Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. 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(11):1143-50. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.6500
- 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 Oncol* 2016;387:1163-77.
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
- Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-858.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(7):1440] [published correction appears in *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(9):1879]. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- Fizazi K, Carducci MA, Smith MR, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165-76. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81569-x
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655-64. DOI: 10.1056/NEJMra030831
- Jones DH, Nakashima T, Sánchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 2006;440(7084):692-6. DOI: 10.1038/nature04524
- De Groot AF, Appelman-Dijkstra NM, Van der Burg SH. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors—A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:18-28. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.10.010
- Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, et al. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1243-53. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1
- Peddi P, López-Olivo MA, Pratt GF, et al. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013;39(1):97-104. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.07.002
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients with Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
- Von Moos R, Hawle H, Hayoz S, et al. Incidence of hypocalcemia in a non-inferiority phase III trial assessing prevention of symptomatic skeletal events (SSE) with denosumab (DN) administered every 4 weeks (q4w) versus every 12 weeks (q12w): SAKK 96/12 (REDUSE). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8). (Abstract 1703P).
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341-7. DOI: 10.1093/annonc/mdr435
- Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190e198.
- Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1736-43. DOI: 10.1200/JCO.19.03148
- 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):482-91. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.014
- Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55. DOI: 10.1056/NEJMoa0809003
- Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers with Nonmetastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2916-46. DOI: 10.1200/JCO.19.01696