

3. Bisfosfonati in onco-ematologia *Up-to-date 2005*

Gianfranco Pittari,¹ Daniele Costi,² Marcellina Mangoni³

¹*U.O. di Ematologia, Centro Trapianti Midollo Osseo, A. O. di Parma, Università di Parma;* ²*Clinica Medica I, Università di Parma;* ³*Cattedra di Ematologia, Università di Parma, Centro Trapianti Midollo*

Introduzione

Molte comuni neoplasie solide, primi fra tutti i carcinomi mammario e prostatico, sono complicate, in fase clinica avanzata, dall'insorgenza di metastasi scheletriche (MS). Altre neoplasie solide responsabili, in genere tardivamente, di MS sono il carcinoma polmonare, renale e tiroideo e il melanoma. Il mieloma multiplo (MM), a differenza delle neoplasie solide, si accompagna precocemente a lesioni osteolitiche e/o a fratture patologiche che coinvolgono già l'80% dei pazienti alla diagnosi [1].

Le MS sono causa di un deterioramento significativo della qualità della vita, sia per la malattia ossea (osteolisi, osteoporosi secondaria di grado severo, fratture patologiche, collassi vertebrali) *per sé*, che per le conseguenze di quest'ultima (dolore anche severo e refrattario a terapia antalgica, complicanze neurologiche da compressione spinale, necessità di radioterapia e/o interventi di vertebroplastica).

La sopravvivenza mediana appare inoltre significativamente ridotta in tutte le neoplasie solide complicate da MS [2].

Il problema rappresentato dalle MS è dunque di grande rilevanza, sia per diffusione che per gravità. In generale, il meccanismo alla base dell'insorgenza delle MS risiede quasi sempre in un eccessivo riassorbimento scheletrico. Tale meccanismo costituisce la base razionale per l'impiego dei bisfosfonati (BF).

L'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) raccomanda attualmente l'impiego dei BF di seconda generazione o amino-bisfosfonati (N-BF), per via endovenosa, nel carcinoma mammario e nel MM alla prima evidenza strumentale di coinvolgimento scheletrico secondario alla neoplasia, allo scopo di ritardare la progressione della malattia ossea. Il gold standard fra gli N-BF impiegati in onco-ematologia è attualmente rappresentato da zoledronato (ZLN) (Tabella 1), che si è anche dimostrato efficace nel trattamento delle lesioni scheletriche in altre neoplasie solide avanzate (carcinoma polmonare, prostatico ecc.).

Oltre a presentare fra i BF la più elevata capacità inibente il riassorbimento osseo, ZLN possiede anche un'attività antineoplastica, in alcuni studi presente anche a concentrazioni clinicamente rilevanti, mediata da una varietà di meccanismi, diretti e indiretti. Nel MM, è stato osservato che ZLN riduce la resistenza all'apoptosi del clone mielomatoso contrastando l'attività degli osteoclasti che, almeno *in vitro*, sono in grado di sostenere la sopravvivenza delle cellule tumorali tramite il rilascio di IL-6 e IL-11 e la resistenza alla doxorubicina [3]. Un altro meccanismo antitumorale si basa sulla capacità di ZLN di attivare linfociti T gamma/delta [4]. Tali cellule presentano, anche *in vivo*, una potente atti-

vità citotossica diretta contro le plasmacellule mielomatose [5].

Gli N-BF, che fino a oggi sono stati impiegati in onco-ematologia clinica per il trattamento della malattia ossea, potrebbero quindi coadiuvare, in un prossimo futuro, i farmaci ad azione antitumorale, anche in pazienti privi di metastasi scheletriche.

| Tabella 1. Linee-guida per la terapia con zoledronato nel carcinoma mammario e nel mieloma multiplo. Mod. da [6] | |
|---|--|
| Timing del trattamento | |
| Inizio della terapia | Alla prima evidenza radiologica di osteolisi o in presenza di alterazioni radiologiche localizzate allo scheletro con dolore localizzato in pazienti con carcinoma mammario Alla prima evidenza radiologica di osteolisi o in presenza di osteopenia/osteoporosi in pazienti con mieloma multiplo |
| Durata della terapia | Fino a quando il paziente è in grado di tollerare la terapia o fino a un sostanziale declino del <i>performance status</i> |
| Eligibilità del paziente | |
| Pazienti in trattamento | Nei pazienti in trattamento con pamidronato e con livelli di creatininemia <3,0 mg/dl il trattamento con zoledronato è sicuro Il trattamento con zoledronato deve essere iniziato con cautela nei pazienti con i seguenti fattori di rischio: - Diagnosi di mieloma multiplo - Età avanzata - Uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici (per esempio FANS, talidomide) |
| Controindicazioni e avvertenze | L'uso di zoledronato è sconsigliato in caso di: - Gravidanza - Danno renale grave - Una pregressa ipercreatininemia in corrispondenza di un precedente trattamento con bisfosfonato - Ipersensibilità verso zoledronato - Creatininemia >3,0 mg/dl a livello basale |
| Monitoraggio della funzionalità renale | |
| Timing del dosaggio della creatininemia | Entro 7-10 giorni prima dell'inizio del trattamento Precedentemente a ogni somministrazione successiva |
| Criteri per ritardare la somministrazione | La terapia con zoledronato deve essere temporaneamente interrotta in pazienti con: - Livelli sierici di creatinina superiori al doppio di quelli basali - Un incremento dei livelli sierici di creatinina $\geq 0,5$ mg/dl |

| | |
|---|--|
| | <p>in caso di normalità dei livelli basali (< 1,4 mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un incremento dei livelli sierici di creatinina \geq 1 mg/dl in caso di anormalità dei livelli basali (>1,4 mg/dl) <p>La terapia con zoledronato deve essere definitivamente interrotta se l'incremento dei livelli sierici di creatinina non si risolve entro 4-8 settimane</p> |
| Uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici | <p>L'uso concomitante di farmaci potenzialmente nefrotossici (per esempio FANS, talidomide, mezzi di contrasto) dovrebbe essere evitato in corso di trattamento con zoledronato</p> <p>Se l'uso di un farmaco potenzialmente nefrotossico non può essere evitato, è necessario attendere almeno 24 ore dalla somministrazione di zoledronato</p> |
| Eventi avversi | |
| Reazioni di fase acuta | <p>Informare i pazienti della possibilità di una reazione di fase acuta dopo la prima o la seconda infusione di zoledronato</p> <p>I sintomi (febbre, artralgie, mialgie, nausea, incremento del dolore osseo) si sviluppano nel 10-15% dei pazienti, tipicamente entro 24 ore dal trattamento e si risolvono in 48 ore</p> <p>Nessuna profilassi è indicata; non è possibile identificare i pazienti a rischio</p> <p>Trattamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antiemetici e/o analgesici. Sconsigliato l'uso di FANS - Valutare gli elettroliti, l'eventuale stato di disidratazione e i parametri vitali |
| Anemia | <p>Eritropoietina</p> <p>Se indicato, supporto trasfusionale</p> |
| Costipazione | <p>Lassativi</p> <p>Mantenere un apporto di liquidi adeguato</p> |
| Anoressia | <p>Eventuale supporto nutrizionale con integratori</p> |
| Edema agli arti inferiori | <p>Elevare gli arti inferiori</p> <p>Se indicato, impiego di calze elasto-compressive</p> |

Rassegna bibliografica

■ Bisfosfonati e malattia ossea secondaria a Ca mammario o mieloma multiplo

Il carcinoma mammario (BC) è, fra tutte le neoplasie solide, quella maggiormente responsabile di metastasi scheletriche. Ogni anno, circa 800.000 donne nel mondo sviluppano questa neoplasia [7] che, in fase avanzata, si estende allo scheletro nel 65-75% dei casi [8]. Il MM è accompagnato, spesso già alla diagnosi, da lesioni osteolitiche diffuse, osteoporosi secondaria e/o fratture patologiche. La progressione del coinvolgimento scheletrico è particolarmente rapida in entrambe queste neoplasie. Per questa ragione, l'ASCO raccomanda l'impiego di N-BF per via endovenosa dopo la prima evidenza stru-

mentale di malattia ossea in pazienti affetti da BC [9] o MM [10]. Nonostante la disponibilità di diverse molecole di BF, prima del 2001 solo pamidronato (PAM), un N-BF somministrabile per via endovenosa, era approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento della malattia metastatica ossea. Nel febbraio 2002 è stato approvato l'impiego di ZLN, successivamente all'evidenza della sua superiorità nel trattamento dell'ipercalemia neoplastica [11] e alla pubblicazione di un ampio trial di fase III finalizzato a valutarne efficacia e sicurezza in pazienti con malattia ossea da BC o MM [12].

Nello studio di Rosen e coll. [12], prospettico, randomizzato e condotto in doppio cieco, 1648 pazienti, affetti da carcinoma mammario in stadio IV e almeno una MS (n=1138) o da MM in stadio III secondo Durie-Salmon con almeno una osteolisi (n=530), sono stati randomizzati a ricevere ZLN (4 mg o 8 mg, per via endovenosa) o PAM (90 mg, per via endovenosa) ogni 3 o 4 settimane, per 24 mesi, contemporaneamente alla terapia antineoplastica standard e a una supplementazione calcio-vitaminica. Gli obiettivi dello studio consistevano nella valutazione dell'efficacia e della tollerabilità dei tre diversi regimi, in entrambi i gruppi di neoplasie. L'end point primario di efficacia era rappresentato dalla percentuale di pazienti in ciascun gruppo di trattamento che presentasse la comparsa di almeno uno dei seguenti eventi scheletrici (SRE) durante il periodo di follow-up: fratture patologiche, compressione spinale, radioterapia allo scheletro, chirurgia ortopedica. Gli end point secondari di efficacia erano, per ciascun gruppo di trattamento: la percentuale dei pazienti con evidenza di ogni singolo SRE, il tempo alla comparsa del primo SRE, il tempo alla comparsa di ciascun tipo di SRE, il tasso di morbilità scheletrica (calcolato sulla base dell'insorgenza di: fratture patologiche, totali e vertebrali, radioterapia, chirurgia ortopedica, compressione spinale, ipercalcemia maligna), la *Andersen-Gill multiple-event analysis* a 25 mesi (per valutare il rischio relativo sulla morbilità scheletrica di un trattamento rispetto a un altro), la sopravvivenza globale e le modifiche del dolore percepito e del *performance status*.

La tollerabilità era stata valutata mediante la registrazione di ogni evento avverso in ciascun gruppo di trattamento.

Dopo 13 mesi di terapia, non vi erano differenze significative relativamente alla proporzione di pazienti che avevano presentato SRE (dal 47 al 49%) in ciascun gruppo di trattamento, sia nei pazienti affetti da BC, che nei pazienti affetti da MM. Il tempo al primo SRE era inoltre comparabile nei diversi gruppi (fra 12 e 13 mesi).

In ciascun gruppo di trattamento, il dolore percepito si era ridotto in misura comparabile, in media di 0,5 punti su una scala visuo-analogica di 5 punti. Il *performance status* si era mantenuto pressoché stabile, senza significative variazioni fra i gruppi. In nessun braccio è stato osservato un incremento significativo di sopravvivenza.

La successiva *Andersen-Gill multiple-event analysis* ha dimostrato a 25 mesi che ZLN è superiore a PAM nel ridurre il rischio di sviluppare SRE nel sottogruppo di pazienti con BC (rischio relativo, 0,841; p=0,030) [13].

Sia PAM che ZLN sono stati ben tollerati. Una maggiore incidenza del movimento degli indici di funzione renale è tuttavia stata osservata nei pazienti trattati con ZLN 8 mg (2 vs. 0,5% e 0,2% nei pazienti trattati con ZLN 4 mg e PAM 90 mg).

In definitiva, da questo studio risulta che ZLN è efficace nel trattamento della malattia ossea da MS, essendo non inferiore a PAM in pazienti con MM e addirittura

superiore in pazienti con BC. L'indicazione attuale alla somministrazione di 4 mg di ZLN (ogni 3-4 settimane, mediante infusione endovenosa) è dovuta alla minore incidenza di complicanze renali con tale dose rispetto alla dose doppia di 8 mg, di efficacia, peraltro, non superiore.

L'impiego di ZLN è preferibile, infine, perché può essere somministrato in circa 15 minuti, circa 10 volte più rapidamente rispetto a PAM.

■ Bisfosfonati e malattia ossea secondaria a Ca prostatico

Il carcinoma prostatico (CP) in fase avanzata coinvolge lo scheletro, frequentemente l'unica sede di metastasi, nel 65-75% dei casi [14]. Se la neoplasia è refrattaria alla terapia ormonale, inoltre, si assiste in genere a una rapida progressione della malattia ossea [15]. Le MS da PC sono tipicamente di tipo osteoblastico. Un'iperattività osteoclastica, con accelerato riassorbimento osseo, è comunque dimostrata anche in questa neoplasia [16, 17]. Per tale ragione, l'impiego dei BF nel PC con MS appare razionale, anche in considerazione della scarsità di terapie (esclusivamente di tipo radiante o chirurgico) specifiche nei casi di neoplasia resistente a trattamento ormonale.

Saad e coll. [18] hanno condotto un trial randomizzato, condotto in doppio cieco, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di ZLN nella malattia ossea da PC refrattario alla terapia ormonale. I pazienti arruolati, affetti da PC metastatizzato, sono stati randomizzati a ricevere ZLN 4 mg (n=214), ZLN 8 mg – successivamente ridotto a 4 mg per la più elevata tollerabilità di questo dosaggio – (n=221) oppure un placebo (n=208), per via endovenosa, ogni 3 settimane per 15 mesi. L'end point primario di efficacia era rappresentato, per ciascun gruppo di trattamento, dalla percentuale dei pazienti con insorgenza di un SRE (frattura patologica, compressione spinale, chirurgia ortopedica, radioterapia e impiego di radioisotopi, modifica della terapia antalgica per dolore osseo). Gli end point secondari di efficacia erano rappresentati dal tempo alla comparsa del primo SRE, dal tempo alla comparsa di ciascun tipo di SRE, dal tasso di morbilità scheletrica, dal tempo alla progressione della neoplasia, dalla risposta della/e lesione/i alla terapia, dai livelli di alcuni marker di turnover osseo (fosfatasi alcalina sierica, rapporto N-telopeptide urinario/creatinina, piridinolina urinaria/creatinina e deossipiridinolina urinaria/creatinina), dalla modifica del dolore percepito e del performance status. La tollerabilità era stata valutata mediante la registrazione di ogni evento avverso in ciascun gruppo di trattamento.

Circa il 38% dei pazienti randomizzati a ricevere ZLN 4 mg, il 28% di quelli trattati con ZLN 8/4 mg e il 31% degli assegnati al gruppo placebo hanno terminato lo studio. Eventi avversi correlati al trattamento, morte e ritiro dallo studio sono stati i motivi più comuni di esclusione.

Dopo 13 mesi di follow-up la percentuale di pazienti trattati con placebo, che avevano presentato almeno un SRE, è risultata pari al 44%, era significativamente superiore a quella registrata nel gruppo trattato con ZLN 4 mg, pari al 33% (p=0,021). La percentuale dei pazienti esposti a ZLN 8/4 mg con almeno un SRE era pari al 38,5%. Di tutti gli SRE considerati, le fratture patologiche si sono più consistentemente ridotte nei gruppi ZLN rispetto al gruppo placebo (22,1 vs. 14,9%, p=0,015, nei gruppi ZLN 4 mg e place-

bo, rispettivamente). Tutti gli SRE, a eccezione della modifica della terapia antalgica per dolore osseo, sono comunque risultati meno frequenti in entrambi i gruppi ZLN rispetto a placebo, con differenze significative fra gruppo placebo e ZLN 4 mg.

Il tempo mediano al primo SRE non è stato raggiunto nel gruppo ZLN (ed è stato pertanto considerato essere di almeno 420 giorni, pari cioè alla durata dello studio), mentre è risultato pari a 363 giorni nel gruppo ZLN 8/4 mg e a 321 giorni nel gruppo placebo.

Non sono state apprezzate differenze tra i gruppi relative all'evoluzione delle metastasi scheletriche che, come dimostrato dai controlli radiologici, sono prevalentemente andate incontro a progressione, indipendentemente dal trattamento.

Tutti i marker di riassorbimento osseo si sono significativamente ridotti rispetto al placebo nei due gruppi ZLN, a dimostrazione delle capacità di ZLN di inibire il riassorbimento osseo anche nel CP metastatizzato. Il rapporto N-telopeptide urinario/creatinina, in particolare, si è ridotto già dal primo mese del 70% in entrambi i gruppi ZLN rispetto a placebo.

Il dolore è progredito più lentamente nei gruppi ZLN, senza tuttavia modifiche del performance status.

L'infusione di ZLN 4 mg in 15 minuti è infine risultata meglio tollerata dell'infusione di ZLN 8 mg, associata più frequentemente ad alterazioni della funzione renale.

In conclusione, questo studio dimostra che ZLN 4 mg è efficace e sicuro nel ridurre le complicanze scheletriche in pazienti con CP avanzato. L'impiego di ZLN 8 mg non è più efficace e comporta una maggiore incidenza di complicanze renali.

■ Bisfosfonati e malattia ossea secondaria a Ca polmonare e ad altre neoplasie solide diverse dal Ca prostatico e mammario

L'incidenza di MS nel carcinoma polmonare è compresa fra il 30 e il 40%. Nonostante la breve sopravvivenza dei pazienti affetti, pari a circa 6 mesi, la morbilità scheletrica conseguente a MS costituisce un'importante problematica anche in questa patologia, sia per la sua diffusione che per l'alta incidenza di MS a essa secondaria.

Numerose altre neoplasie coinvolgono frequentemente lo scheletro. Fra queste si segnalano il carcinoma tiroideo avanzato, con un'incidenza di MS pari a circa il 60%, e il melanoma, con un'incidenza di MS pari al 15-45% dei casi. Mentre nel primo caso la sopravvivenza mediana dopo il riscontro di MS è di circa 48 mesi, nel secondo è di solo 6 mesi. Alcune neoplasie in fase avanzata che coinvolgono l'apparato urinario (carcinoma a cellule renali e carcinoma vescicale) comportano, infine, un alto rischio di malattia ossea.

Pochi studi hanno investigato l'impiego dei BF nella malattia ossea secondaria a neoplasie diverse dal carcinoma mammario, dal mieloma multiplo e dal carcinoma prostatico, nonostante la frequenza di tale complicanza e la sua pesante influenza sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza.

Lo studio più rappresentativo in questo ambito, pubblicato nel 2003 da Rosen e coll. [19] ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di ZLN in 766 pazienti affetti dal carcinoma polmonare (*Non-Small-Cell Lung Cancer*, NSCLC e *Small-Cell Lung Cancer*,

SCLC, n=378+58, rispettivamente) e altre neoplasie solide diverse dal carcinoma prostatico e dal carcinoma mammario (n=330) con coinvolgimento scheletrico metastatico. Dei pazienti reclutati, 257 erano stati randomizzati a ricevere ZLN 4 mg, 266 a ricevere ZLN 8 mg, successivamente ridotto a 4 mg per ragioni di sicurezza (gruppo 8/4 mg) e 250 a ricevere un placebo, ogni 3 settimane, per 9 mesi.

L'end point primario di efficacia era anche in questo studio rappresentato dalla percentuale dei pazienti, in ciascun gruppo di trattamento, con insorgenza di ≥ 1 SRE (frattura patologica, compressione spinale, chirurgia ortopedica, radioterapia). Gli end point secondari di efficacia erano rappresentati dal tempo alla comparsa del primo SRE, dal tasso di morbilità scheletrica (numero di SRE-anno), dalla *Andersen-Gill multiple event analysis*. Altri end point secondari di efficacia comprendevano la valutazione della risposta delle MS al trattamento con ZLN, il tempo alla progressione delle MS, il tempo alla progressione della neoplasia, la variazione dei livelli dei marker biochimici di turnover osseo, la modifica del dolore percepito e del performance status. La tollerabilità a ZLN è stata valutata mediante la registrazione di ogni evento avverso.

In ciascun gruppo, solo circa un quarto dei pazienti ha completato lo studio, a causa della rapida progressione della malattia neoplastica di base. Dopo 9 mesi di terapia, la percentuale di pazienti che aveva presentato ≥ 1 SRE era significativamente diversa nel gruppo ZLN 8/4 mg rispetto al gruppo placebo (35 vs. 44%, $p=0,023$), ma non nel gruppo ZLN 4 mg rispetto al gruppo placebo (38 vs. 44%, $p=0,127$). Questi dati di significatività statistica hanno trovato conferma anche dopo una rianalisi condotta dopo 21 mesi [20] di terapia. La percentuale di pazienti che aveva presentato ≥ 1 SRE risultava tuttavia statisticamente differente fra il gruppo ZLN 4 mg e il gruppo placebo, già dopo 9 mesi di terapia, se l'evento ipercalcemia maligna, relativamente comune nel gruppo placebo, veniva incluso fra gli SRE (38 vs. 47%, $p=0,127$). Il tempo al primo SRE risultava significativamente più prolungato nel gruppo ZLN 4 mg rispetto al gruppo placebo (230 vs. 163 giorni, $p=0,023$). Quest'ultimo dato è molto significativo in una popolazione di pazienti caratterizzata da una sopravvivenza mediana molto breve (in questo studio pari a circa 6 mesi). L'efficacia di ZLN è stata peraltro confermata sia dal tasso di morbilità scheletrica che dalla *Andersen-Gill multiple event analysis*. Questi dati di efficacia appaiono ancora più interessanti alla luce dell'eterogeneità della malattia neoplastica di base dei pazienti arruolati nello studio. Non sono invece state apprezzate differenze significative fra i gruppi per quanto riguarda la modifica del dolore percepito, del *performance status* e il tempo alla progressione della neoplasia di base.

I principali eventi avversi sono stati gastrointestinali (nausea, vomito) e scheletrici (dolore).

In conclusione, ZLN è efficace e sicuro nel trattamento della malattia ossea correlata a neoplasie solide. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per misurarne il reale impatto clinico in pazienti neoplastici a limitata sopravvivenza.

Bibliografia

1. Kyle RA (1975) Multiple myeloma: Review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 50:29-40
2. Coleman RE (1997) Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80(suppl 8) 1588-1594
3. Abe M et al (2004) Osteoclasts enhance myeloma cell growth and survival via cell-cell contact: a vicious cycle between bone destruction and myeloma expansion. *Blood* 104:2484-2491
4. Rischer M et al (2004) Human gammadelta T cells as mediators of chimaeric-receptor redirected anti-tumour immunity. *Br J Haematol* 126:583-592

5. Kunzmann V et al (2000) Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 96:384-392
6. Berenson JR (2005) Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 10:52-62
7. Parkin DM et al (1999) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49:33-64
8. Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165-176
9. Hillner BE et al (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 22:1351
10. Berenson JR et al (2002) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20:3719-3736.
11. Major P et al (2001) Zoledronic acid is superior to Pamidronate in the treatment of neoplastic hypercalcemia. *J Clin Oncol* 19:558-567
12. Rosen LS et al (2001) Zoledronic acid versus Pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 7:377-387
13. Rosen LS et al (2003) 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* 98:1735-1744
14. Parkin DM et al (1999) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49:33-64
15. Berruti A et al (2000) Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 164:1248-1253
16. Clarke NW et al (1991) Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 68:74-80
17. Garnerio P et al (2000) Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer* 82:858-864
18. Saad F et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:1458-1468
19. Rosen LS et al (2003) Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 21:3150-3157
20. Rosen LS et al (2004) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100:2613-2621