

рационном периоде за счет снижения его эластичности [20].

В настоящее время не все из представленных методов оценки анатомического и функционального состояния нижних мочевых путей, диагностики недержания мочи у боль-

ных, перенесших РП, нашли широкое применение в клинической практике. Между тем, их внедрение поможет улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории больных.

*Сведения об авторах статьи:*

**Прилепская Елена Анатольевна**, аспирант, кафедры урологии Московского Государственного Медико-Стоматологического университета, адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21 корпус 2, e-mail: prilepskaya@mail.ru  
**Колонтарев Константин Борисович**, к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского Государственного Медико-Стоматологического университета, адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21 корпус 2, e-mail: KB80@yandex.ru

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Eric A. Klein. Management of Prostate Cancer // Second Edition, Humana Press 2004.
2. K. Touijer. Urinary incontinence after radical prostatectomy: "beauty is in the eye of the beholder" // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 51. - P. 879 – 880.
3. Antonella Giannantoni Iowast, Ettore Mearini, Alessandro Zucchi, Elisabetta Costantini, Luigi Mearini, Vittorio Bini, Massimo Porena. Bladder and Urethral Sphincter Function after Radical Retropubic Prostatectomy: A Prospective Long-Term Study // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 54. - P. 657 – 664.
4. Ricarda M. Bauer, Patrick J. Bastian, Christian Gozzi, Christian G. Stief. Postprostatectomy Incontinence: All About Diagnosis and Management // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. - P. 322 – 333.
5. Attila Majoros, Dietmar Bach, Attila Keszthelyi, Antal Hamvas, and Imre Romics. Urinary Incontinence and Voiding Dysfunction after Radical Retropubic Prostatectomy (Prospective Urodynamic Study) // Neurourology and Urodynamics – 2006. – Vol. 25. – P. 2 - 7.
6. P. Abrams, J.G. Blaivas, S.L. Stanton, et al.. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1988. – Vol. 114. - P. 5 - 19
7. Cartwright R, Cardozo L Usage of International Continence Society standardized terminology: A bibliometric and questionnaire study // Neurourology. Urodyn. – 2010. - Vol. 29 (8). – P. 1373 - 9
8. Lucia Helena S.Reberio, Cristina Prota, Cristiano M.Gomes et al. Long-Term effect of early postoperative pelvic floor biofeedback on continence in men underground radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial // J. Urol.- 2010.- Vol.184.- P.1034 - 1039.
9. EAU // Pocket Guidelines - 2010. - P. 134 - 145.
10. Avery K, Donovan J, Abrams P. Validation of a new questionnaire for incontinence: the International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ). International Continence Society 31st annual meeting. Seoul, Korea // Neurourology. Urodyn. - 2001. -V. 20. - P. - 510-1.
11. Ricarda M. Bauer Patrick J. Bastian, Christian Gozzi, Christian G. Stief. Postprostatectomy Incontinence: All About Diagnosis and Management // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. - P. 322 – 333.
12. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the international continence society // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – V. 187. - P. 116– 26.
13. Abdel-Fattah M, Barrington JW, Youssef M. The standard 1-hour pad test: does it have any value in clinical practice? // Eur. Urol. – 2004. – Vol. 46. - P. 377 – 380.
14. M. Porena, E. Mearini, L. Mearini, A. Vianello, A. Giannantoni. Voiding dysfunction after radical retropubic prostatectomy: more than external urethral sphincter deficiency // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52. - P. 38 – 45.
15. R. Chao, M.E. Mayo. Incontinence after radical retropubic prostatectomy: detrusor or sphincteric causes // J. Urol. – 1995. – Vol. 154. - P. 16 – 18.
16. Francesco Rocco, Luca Carmignani, Pietro Acquati, Franco Gadda, Paolo Dell'Orto, Bernardo Rocc, Stefano Casellato, Giacomo Gazzano, Dario Consonni. Early Continence Recovery after Open Radical Prostatectomy with Restoration of the Posterior Aspect of the Rhabdosphincter // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52. - P. 376 – 383.
17. L. Dell'Atti, G. Ughi, L. Spisani, C. Ippolito, G.P. Daniele, G. Capparelli, L. Fornasiari, C. Daniele. 246 Preoperative ultrasound study of the urethral sphincter predicts urinary incontinence after radical prostatectomy // Eur. Urol. (Suppl.) – 2010. - Vol. 9 (2). - P. 1 - 20.
18. Philippe Paparel, Oguz Akin, Jaspreet S. Sandhua, Javier Romero Otero, Angel M. Serio, Peter T. Scardino, Hedvig Hricak, Bertrand Guillonneau. Recovery of Urinary Continence after Radical Prostatectomy: Association with Urethral Length and Urethral Fibrosis Measured by Preoperative and Postoperative Endorectal Magnetic Resonance Imaging // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. - P. 629 – 639.
19. G. Novara, V. Ficarra, A. Secco, A. Cioffi, S. Cavalleri, W. Artibani. Evaluating Urinary Continence and Preoperative Predictors of Urinary Continence After Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy // J. Urol. – 2010. – Vol. 184 (3). P. 1028 – 1033.
20. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. – 1987. – Vol. 40. - P. 373 - 383.

УДК 616.65-006.6-033.2:616.71/084

© И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, С.В. Быстров, 2011

И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев, С.В. Быстров  
**ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
 ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МАКСИМАЛЬНОЙ АНДРОГЕННОЙ БЛОКАДЕ ПРИ  
 ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА ДЕНОСУМАБ**

*ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, г. Москва*

Андроген-депривационная терапия хорошо исследована для лечения рака предстательной железы (РПЖ). Однако, она связана с потерей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышенным риском переломов костей. При полной андрогенной блокаде у больных с нематастатическим РПЖ часто встречаются осложнения в виде остеопороза и переломов костей. В связи с этим пациентам показан контроль за МПКТ и им должны быть предложены превентивные меры, такие как прием препаратов кальция и витамина Д, а больные с низкой МПКТ подлежат лечению. Лечение в будущем такими препаратами, как деносуаб позволяют надеяться на снижение риска переломов костей у больных с нематастатическим РПЖ.

**Ключевые слова:** деносуаб, метастазы, остеопороз, рак предстательной железы, RANKL.

I.G. Rusakov, B.Ya. Alekseyev, S.V. Bystrov  
**OSTEOPOROSIS PREVENTION IN PROSTATE CANCER PATIENTS  
WITH ANDROGEN-DEPRIVATION THERAPY USING DENOSUMAB**

Androgen-deprivation therapy is well-established in the treatment of prostate cancer (PC). However, it has been associated with bone mineral density (BMD) loss and an increased risk of fracture. Osteoporosis and bone fractures are frequently overlooked complications of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer. All such patients should have their BMD monitored and undergo preventive procedures, such as calcium and vitamin D supplementation; patients with low BMD should be offered treatment. The potentials of denosumab and similar medications treatment has shown promising in fracture risk reduction in non-metastatic PC patients.

**Key words:** denosumab, metastases, osteoporosis, prostate cancer, RANKL.

Рак предстательной железы является наиболее распространенным, сравнительно недавно диагностированным в мире онкологическим заболеванием. В структуре онкологической заболеваемости в Соединенных Штатах на рак предстательной железы приходится около 25% и 10% всех случаев смерти от рака. Стандартная терапия первой линии метастатического простаты является андроген-депривация, через выполнение двусторонней орхиэктомии или лечение агонистами ЛГРГ [1].

А также для лечения мужчин с нематастатическим РПЖ часто используются агонисты ЛГРГ [2]. Андроген-депривационная терапия улучшает безрецидивную и общую выживаемость в различных клинических ситуациях, при использовании в качестве адъювантной терапии у мужчин с местнораспространенным РПЖ, получающих лучевую терапию, или у мужчин с метастазами в лимфатических узлах после радикальной простатэктомии и тазовой лимфаденэктомии [3]. Андроген-депривационная терапия широко используется также у пациентов с увеличением уровня простат-специфического антигена (ПСА) после первичной терапии.

Максимальную андрогенную блокаду (МАБ) часто назначают, как больным с местнораспространенным РПЖ или больным с высоким риском нематастатического рака, так и больным с рецидивом заболевания [4, 5].

По мере увеличения андроген-депривационной терапии (АДТ) клиницисты отмечают появление долгосрочных осложнений лечения, в том числе остеопороза и остеопении. Остеопороз, как правило, реже развивается у мужчин. Из всех случаев перелома шейки бедра одна треть приходится на мужчин. Согласно исследованию канадских ученых, было проанализировано 3981 случаев переломов шейки бедра у пациентов, односторонняя смертность среди мужчин старше 60 лет после перелома бедра составила 37,5%, превысив смертность среди женщин (28,3%,  $p < 0,001$ ) [6].

Перелом позвоночника, связанный с остеопорозом и подтвержденный при радиоло-

гическом исследовании, преобладает до 50% у обоих полов и часто приводит к хронической боли. Даже клинически бессимптомные процессы связаны с повышенным риском переломов в будущем (как позвоночника, так и шейки бедра), кифозом, ограничением функции легких, нарушением деятельности повседневной жизни и даже ростом риска смертности [7].

При исследовании канадских больных раком предстательной железы, которым была выполнена орхиэктомия, обнаружено, что 5-летний риск перелома позвоночника и шейки бедра был в 2,2-раза выше, чем у пациентов, которые не были оперированы ( $p < 0,001$ ) [8].

Кроме того, результаты исследования, проведенного в Онтарио, показали, что при сравнении 19079 мужчин в возрасте старше 66 лет больных РПЖ, которые получали АДТ, в течение не менее 6 месяцев или которым была выполнена орхиэктомия, с контрольной группой, которая не получила АДТ. Риск переломов в первой группе был значительно выше (ОР 1.65; 95% ДИ 1.53–1.77) [9].

Среди больных РПЖ, получающих АДТ, индуцированный гипогонадизм является основным фактором риска развития остеопороза и, следовательно, разрушения. Переломы на фоне АДТ являются самостоятельными предикторами, уменьшающими выживаемость при раке предстательной железы.

В ретроспективном исследовании прослежена история разрушения костной ткани с момента диагностики РПЖ, медиана общей выживаемости уменьшилась с 160 месяцев до 121 месяца ( $p = 0,04$ ) [10].

Несмотря на эти потенциально серьезные осложнения в виде остеопороза и остеопении, выявлен значительный недостаток диагностики и лечения в этой группе населения. В Нью-Мексико результат ретроспективного анализа с участием 174 больных РПЖ, которые получали АДТ, выявил, что лишь 34% из всех больных с нематастатическим процессом получили рекомендации по скринингу, профилактике или лечению остеопороза, и только у 13% была проведена денситометрия костей скелета. У многих из этих пациентов имелись

дополнительные факторы риска развития остеопороза, включая диабет, курение, употребление алкоголя и лечение кортикостероидами [11].

Хотя некоторые препараты, в том числе бисфосфонаты и селективные модуляторы эстроген-рецептора не влияют на изменение МПКТ, связанной с андроген-деривационной терапией и не предотвращают разрушения кости, согласно данным опубликованных результатов исследований [12, 13, 14, 15, 16].

Эти данные послужили основанием для исследования новых препаратов в лечении метастатического РПЖ.

Деносумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, который специфически связывается с рецептором-активатором ядерного фактора лиганд-kB, являющимся ключевым медиатором остеокластов, отвечающим за формирование, функционирование и выживание [17].

Использование деносумаба было связано с повышением МПКТ на различных участках скелета у женщин больных раком молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы [18].

Механизм действия RANK / RANKL и эффект гормональной терапии на костную ткань.

Кость состоит из двух основных типов тканей: кортикальной кости и губчатой кости. Корковые (компактные) кости на 80% до 90% кальцинированы и, в основном, выполняют механические и защитные функции. Трабекулярная (губчатая) кость является всего от 15% до 25% кальцинированной и составляет лишь 20% от общей массы кости, она выполняет большую часть метаболических функций кости. Функции костной массы и других параметров, включает в себя геометрию (диаметр кортикальной кости), свойства материала (качество из костного матрикса и неорганических кристаллов) и микроструктуру (диаметр и взаимосвязанности трабекулы) [19].

Нормальная костная масса взрослых является результатом динамического равновесия между формированием кости (опосредованного остеобластами) и резорбции (опосредованного остеокластами). Функция последних клеток регулируется семейством белков, которые включают активатор рецептора ядерного фактора k-B (RANK), RANK лиганд (RANKL) и остеопротегерин (ОПГ). Активатором рецепторов RANK является RANK-лиганд (RANKL), который вырабатывается остеобластами в ответ на стимуляцию паратиреоидным гормоном и другими факторами

роста, и увеличивает выживаемость этих клеток.

Таким образом, RANKL способствует резорбции кости. ОПГ является "рецептором приманкой", который связывает и нейтрализует RANKL, что приводит к ингибированию костной резорбции [20]. Существует взаимосвязь между RANKL и ОПГ (Рис. 1а).

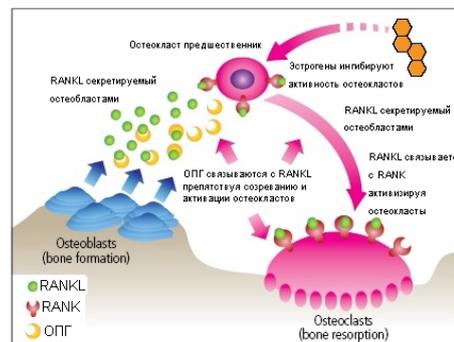


Рис. 1а. Взаимосвязь между RANKL и ОПГ при контроле за активностью остеокластов  
Адаптировано из Boyle WJ, et al. Nature 2003;423:337

RANKL экспрессируется остеобластами и связывается с его специфичным рецептором RANK на поверхности остеокластов, вызывая пути, которые способствуют дифференциации, активации и выживанию остеокластов. ОПГ связывается с RANKL и нейтрализует его, блокируя дифференциации и активации новых остеокластов, и сокращает продолжительность жизни существующих остеокластов.

Отношение к RANKL к ОПГ является критическим фактором, определяющим баланс между костной резорбцией и формированием кости. Увеличение витамина Д3, паратиреоидного гормона, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), активированных Т-клеток, и глюкокортикоидной терапии - все это соотношение содействует резорбции кости. Тестостерон стимулирует остеобласты, подавляет апоптоз. У мужчин с гипогонадизмом (будь то индуцированные орхиэктомии, АДТ, гиперпаратиреоз, или по другим причинам) снижение уровня тестостерона и эстрогенов, смещает баланс костной ткани к резорбции (Рис 1б).

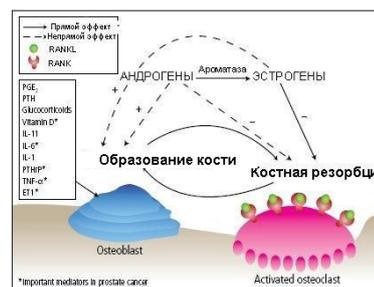


Рис. 1б. Гормональные воздействия на костную ткань.  
Адаптировано из Perez EA, et al. Oncology. Williston Park, 2006;1029

Эстрогены препятствует резорбции костной ткани, в то время как андрогены способствуют формированию кости. При дефиците андрогенов или эстрогенов (например, в постменопаузе, у больных принимающих ингибиторы ароматазы, или больных РПЖ, получающих АДТ) резорбция костной ткани преобладает над формированием кости, и возникает эффект потери костной плотности.

Существует гипотеза, что при выраженном стимулирующем воздействии, RANKL способствует резорбции кости как при РПЖ, так и при раке молочной железы и множественной миеломой болезни [21].

Кто подвержен риску? Кто должен пройти обследование?

Основываясь на клиническую практику по диагностике и лечению остеопороза, канадским обществом по остеопорозу предложены 4 независимых надежных фактора риска: низкая минеральная плотность кости (НМПК), хрупкость предшествующая разрушению кости, возраст  $\geq 65$  лет и семейный анамнез остеопороза [21]. Наряду с этим существуют и другие факторы риска развития остеопороза, в том числе образ жизни, диетические факторы, а также болезни и лечения, связанные с потерей костной массы (табл.) [22, 23].

Таблица

Скрининг остеопороза у мужчин: кто в группе риска?

Демографические факторы	Возраст $\geq 65$ лет
История	Семейная история остеопорозов, переломов Хрупкость разрушения после 40 лет Значительные изменение-уменьшение роста
Образ жизни и диетические факторы	Курение сигарет Чрезмерное потребление алкоголя или кофеина (более 4 чашек в день) Недостаточное диетическое потребление кальция Вес $<57$ кг (или потери $> 10\%$ веса в возрасте 25)
Физические данные	Деформации позвоночного столба (например, кифоз) или остеопении (диагностируемого при рентгенологическом исследовании)
Болезни, связанные с потерей костной массы	Рак предстательной железы Хроническая обструктивная болезнь легких Синдром мальабсорбции Гиперпаратиреоз Гипертиреоз Гипогонадизм Ревматоидный артрит Почечная недостаточность Дефицит витамина Д
Лечение, связанное с потерей костной массы	Андрогенная терапия Противосудорожные Гепарин Системные глюкокортикоиды (продолжительность более 3 месяцев)
Brown JP, Josse RG. <i>CMAJ</i> 2002;167(Suppl 10):S1. Greenspan SL. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2008;93:2.	

В многоцентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведенное M.Smith и соавт., были включены мужчины с максимальной андрогенной блокадой по поводу гормонально чувствительного рака предстательной железы. Пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в 156 лечебных центрах Северной Америки и Европы и были рандомизированы (с помощью интерактивной системы голосового ответа). Стратификация проводилась по возрасту (старше и моложе 70 лет) и времени от начала МАБ (больше или меньше 6 мес). Больных рандомизировали на терапию Деносуабом 60 мг подкожно каждые 6 мес или плацебо (по 734 человек в каждой группе). Больным была предусмотрена сопутствующая терапия ежедневный прием препаратов кальция от 1 г или более, и витамина Д, 400 МЕ и более.

В исследовании оценивалась костная плотность поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, и тазобедренного сустава, которое проводилось с помощью двойной рентгеновской абсорбциометрии в начале исследования и через 1, 3, 6, 12, 24 и 36. Также были оценены рутинные лабораторные показатели, уровень ПСА и тестостерона оценивался в начале лечения и каждые 6 месяцев в ходе исследования, уровни антител антиденосуаб были оценены с использованием скрининговых методов [24].

В этом исследовании было выявлено значительное увеличение минеральной плотности костной ткани у больных, получающих деносуаб на всех измеряемых зонах скелета, в том числе поясничного отдела позвоночника и бедра. Применение деносуаба было связано со значительным уменьшением переломов позвоночника на 12, 24 и 36 месяц, по сравнению с плацебо (Рис.2).

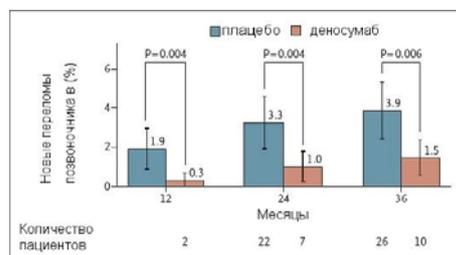


Рис. 2. Общая частота новых переломов позвоночника на 12, 24 и 36 месяцев

Адаптировано из N Engl J Med 2009;361:745-55.

Относительный риск для перелома позвоночника среди 679 пациентов группы получающих Деносуаб по сравнению с 673 пациентов в группе плацебо составил 0,15 на 12

месяцев, 0,31 на 24 месяцев, и 0,38 на 36 месяцев.

В нескольких рандомизированных и контролируемых исследованиях оценивался эффект других препаратов на минеральную плотность костной ткани у мужчин с РПЖ. Бисфосфонаты (например, памидроната, золедроновой кислоты, и алендронат) и селективные рецепторы эстрогена (например, ралоксифен и торемифен) были связаны с увеличением МПКТ бедра и позвоночника и уменьшением МПКТ у больных, получающих андроген-депривационную терапию при РПЖ [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

В настоящем исследовании положительный эффект в группе больных, получающих деносуаб, был обнаружен через 1 месяц после лечения и сохранялся в течение 3 лет.

Применение деносуаба было связано со значительным увеличением МПКТ дистальной трети радиуса, преимущественно кортикальной кости, [32]. Применение ни бисфосфонатов, ни селективных модуляторов рецептора эстрогена не имеют положительного эффекта [33]. Данные о профилактике разрушения кости у мужчин с остеопорозом и, более конкретно, у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию ограниченные.

Важным заключением является тот факт, что введение деносуаба два раза в год связано с повышением МПКТ на всех участках скелета, что снижает риск перелома позвоночника у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию при раке предстательной железы.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Русаков Игорь Георгиевич**, д.м.н., профессор, руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена, адрес: 125284, г. Москва, 2-Боткинский проезд, д.3.

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена, адрес: 125284, г. Москва, 2-Боткинский проезд, д.3, e-mail: byalekseev@mail.ru

**Быстров Сергей Владимирович**, к.м.н., мл. науч. сотрудник отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена, адрес: 125284, г. Москва, 2-Боткинский проезд, д.3, e-mail: dr.bystrov@mail.ru

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2008;53:68-80. [2 Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgensensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2007;25: 1596-605
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294:238-44
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999;341:1781-8
- Meng MV, Grossfeld GD, Sadetsky N, et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer. Urology 2002; 60(3 Suppl 1):7-11
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005;294:238-44.
- Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. J Bone Miner Res 2005; 20:494-500.
- Papaioannou A, Watts NB, Kendler DL, et al. Diagnosis and management of vertebral fractures in elderly adults. Am J Med 2002; 113:220-8.
- Jeldres C, Isbarn H, Capitanio U, et al. A systematic analysis of the detrimental effect of orchiectomy on the skeletal condition of men with prostate cancer. J Urology 2009;181:293.
- Alibhai AMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. J Clin Oncol 2009;27:3452-8.
- Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. J Urol 2002;168:1005-7.
- Yee EF, White RE, Murata GH, et al. Osteoporosis management in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. J Gen Intern Med 2007;22:1305-10.
- 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
- Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25:1038-42
- Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol 2003; 169:2008-12
- Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146:416-24]. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3841-6
- Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. J Urol 2008;179:152-5.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998;93:165-76.
- Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4875-82.
- Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to bone development, remodelling and repair. In: Grampp S, ed. Radiology of Osteoporosis. 2nd Ed. Springer, 2008.
- Boyle WJ, Simone WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423:337-42.
- Boyle WJ, Simone WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423:337-42.
- Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167(Suppl 10):S1-S34.
- Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2-7.

24. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
  25. 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.
  26. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-42.
  27. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:2008-12.
  28. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-24.
  29. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3841-6.
  30. Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol* 2008;179:152-5.
  31. Steiner MS, Patterson A, Israeli R, Barnette KG, Boger R, Price D. Toremifene citrate versus placebo for treatment of bone loss and other complications of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: Suppl:406s. abstract.
  32. Dempster DW. Anatomy and functions of the adult skeleton. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006:7-11.
  33. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-24.
-