

Prosztatárakos betegek csontegészségének megőrzése az onkológiai kezelés során

Szendrói Attila dr.¹, Szalontai János dr.¹, Áts Katalin dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Andrológiai Centrum, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

²Józsefvárosi Szt. Kozma Egészségügyi Központ (igazgató: Koroknai András dr.)

Levelezési cím: Dr. Szendrói Attila
Semmelweis Egyetem, Urológiai
Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78/b
E-mail: szendroiattila@med.
semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatadaganat szisztémás elsővonalbeli kezelése a mai napig a férfi hormonok megvonásán alapul. Akár sebészi-
leg, akár gyógyszeresen érjük el az androgén deprivációt, a
hypogonadismus következtében metabolikus szindrómával,
cukorbetegséggel, elhízással, gynaecomastiával, szív- és ér-
rendszeri betegségekkel, szexuális diszfunkcióval, az izomzat
és a csontrendszer leépülésével is számolnunk kell. A fentiek
nemcsak az életminőséget rontják, de a várható élettartamot
is rövidítik. Ha elkerülhetetlen a hormonmegvonás, a betege-
ket tájékoztatni kell az előnyök mellett a várható mellékhatá-
sokról, kockázatokról és azok megelőzésének lehetőségeiről.
Az életmódváltás, a diéta, a rendszeres testmozgás, a spe-
ciális gyógytorna, a kalcium- és D-vitamin-pótlás mellett a
csonttritkulás ellen alkalmazott gyógyszerek is bizonyítottan
segítenek lassítani a csontminőség romlását.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, ANDROGÉN DEPRIVÁCIÓS TERÁPIA, CSONTTRITKULÁS, CSONTTÖRÉS,
MEGELŐZÉS

Preservation of bone health in prostate cancer patients during oncological treatment

SUMMARY

The first-line systemic treatment of prostate cancer is based on the withdrawal of male hormones until now. Whether androgen deprivation is achieved surgically or medically, as a result of hypogonadism, we have to count on metabolic syndrome, diabetes, obesity, gynecomastia, cardiovascular diseases, sexual dysfunction, and the deterioration of the muscles and bones. The above mentioned factors not only worsens the quality of life, but also shortens life expectancy. If hormone withdrawal is unavoidable, patients must be informed about the expected advantages of the treatment, and about side effects, risks and the possibilities of their prevention as well. In addition to life-style changes, diet, regular and controlled exercises, calcium and vitamin D supplementation, anti-osteoporosis medications are proven to help reduce the rate of osteoporosis.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY, OSTEOPOROSIS, BONE FRACTURE, PREVENTION

A prosztatadaganat férfiak esetében a leggyakoribb tumor, és a második leggyakoribb oka a férfiak dagantos halálzásának (1). Az egyre hatékonyabb kórismézési és kezelési lehetőségek hatására a prosztatadaganatos betegek várható túlélése meghosszabbodott. Az Egyesült Királyságban az utóbbi 40 évben a prosztatadaganatos páciensek túlélése megháromszorozódott, a betegek 84%-a több mint 10 éves túléléssel számolhat (2). Az Egyesült Államokban 1993 és 2016 között a prosztatadaganat mortalitása 51%-kal csökkent (3). Ugyanakkor a kezeléssel eltöltött egyre hosszabb idő során a betegek életminősége romlik, aktivitása a kezelés mellékhatásai miatt gyakran korlátozott. Az androgének kulcsszerepet töltenek be a prosztatadaganat patofiziológiájában. Az androgéndeprivációs terápia (ADT) a prosztatadaganat szisztémás kezelésének első vonalban és leggyakrabban alkalmazott kezelési formája. Egyes becslések szerint a prosztatadaganatos férfiak csaknem fele részesül valamilyen hormonmegvonásban

(4). Mind a sebészi, mind a kémiai kasztráció hypogonadismus-hoz vezet. A tesztoszteronszint csökkenése a zsír-, a cukor-, az izom- és a csontanyagcserét is hátrányosan érinti. Ennek következménye a szexuális diszfunkció, a gynaecomastia, a metabolikus szindróma, az elhízás, a cukorbetegség, a szív- és érrendszer károsodása, a csont- és izomrendszer leépülése. Az ADT mellett egyéb, a prosztatadaganatok esetében alkalmazott kezelések, mint a kemoterápia, a szteroidkezelés vagy az androgénszintézis- és a jelátvitelgátló gyógyszerek is negatív hatással bírnak a csontrendszerre (5). Az is ismeretes, hogy az előrehaladott prosztatadaganatos betegekben kortársaiknál gyakrabban fordul elő osteoporosis és osteopenia már az ADT kezelés megkezdése előtt is (6). Azon férfiaknak, akiknek eleve kisebb csontsűrűség mellett kezdik el a hormonmegvonást, szignifikánsabb több csonttöréssel kell számolniuk (7). Ebben a betegcsoportban gyakran fokozott az esési rizikó is, például egyensúlyzavar, neurológiai, geriátriai kórképek társulása miatt.

A patológiás csonttörések pedig a betegek mobilitását, életminőségét és várható életkilátásait is negatívan befolyásolják. A fenti elkerülhetetlen hatások miatt az ADT alkalmazása során annak lehetséges előnyeit mindig a fenti hátrányok figyelembevételével kell mérlegelni. Jelen összefoglalónk célja a hormonmegvonás csontanyagcserére gyakorolt negatív hatásainak felmérése mellett a megelőzés és a kezelés lehetőségeinek áttekintése.

A prosztata-daganatos betegek csontáttéteinek kialakulása

Prosztata-daganatban az áttétek elsősorban a csontrendszerben alakulnak ki. Ellentétben a litikus vese- és tüdő-daganat áttétekkel, a prosztata-daganat áttétek oszteoplasztikusak, ritkább az áttétes csont törése, és a patológiás törések is jó átépülési hajlamot mutatnak oszteoszintézis után. Mindez látszólagos ellentmondásként jelentkezik a prosztata-rákos betegek csonttöréseit illetően, amit azzal lehet feloldani, hogy általában nem az áttét területe törik, hanem az egyébként kezelés hatására kialakult porotikus csont, akár már kisebb trauma hatására is. A csontáttétek nemkívánatos csonteseményeken (skeletal related events, SRE) keresztül hátrányosan befolyásolják a betegek életminőségét és túlélési esélyeit. Jelen kezelések ezért elsősorban az SRE-k megelőzésére, jelentkezésének elodázására irányulnak, így érik el azt, hogy a betegek a lehető legtovább aktívak, önellátóak maradjanak, életminőségük a lehető legkevesebbé csökkenjen. A csontáttétek kialakulásának mechanizmusa a mai napig nem ismert teljesen. A csontszövet mikroöregyete, a CXCL16/CXCR6 tengely tehető leginkább felelőssé a keringő prosztata-daganatos sejtek megtelepedéséért (8). Az osteoblastok által termelt RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) fontos szerepet játszik a normál csontszerkezet kialakításában. A progenitor osteoclast sejteken lévő RANK receptorhoz kapcsolódva az osteoclastok differenciálódását és a csontreszorpciót serkentik. A prosztata-daganatos sejtek specifikus fehérje kibocsátásával serkentik a RANKL expresszióját az osteoblastokon, ezáltal a csont felszívódását okozzák, amely következtében több terület lesz a növekedéshez a csontvelőn belül (9). A fenti mechanizmusok alaposabb megértése a prosztata-daganatok gyógyszeres kezelésének új támadáspontjait jelentheti.

A daganattal ellentétes kezelés következtében kialakuló csontvesztés

(cancer treatment-induced bone loss, CTIBL)

A nemi hormonok csontegészségre gyakorolt hatása a mai napig az egyik legintenzívebben kutatott területe az onkológiának. Az androgénreceptor (AR) az osteoblastokon keresztül fejti ki csontvédő szerepét, gátolja az osteoclastokat és a csontleépülést. Az ösztrogének aromatizációval keletkeznek az androgénekből férfiakban, és a RANKL/RANK rendszeren

keresztül fejtik ki az osteoclastokra gyakorolt hatásukat (10). Jelen ismereteink szerint az ösztrogén lényegesen fontosabb szerepet játszik a csontegészség megőrzésében, mint a tesztoszteron. Az ADT bevezetése után mind a tesztoszteron-, mind az ösztradiolszint hirtelen lecsökken, befolyásolva ezzel a csontanyagcserét is. A csontsűrűség csökkenése a kezelés első 12 hónapjában a legkifejezettebb (11). A csontvesztés 5-10-szer gyorsabban következik be, mint azonos korú nem daganatos egyéneknél, vagy azokban a prosztata-tumoros betegekben, akik nem állnak ADT alatt. A fenti hatás összefügg az ADT időtartamával: a csontsűrűség kifejezett csökkenése legalább 10 évig kimutatható, és folyamatos kezelés vagy sebészi kasztráció esetén kifejezettebb, mint intermittáló hormonkezelés során.

A glükokortikoidok által okozott másodlagos csontvesztés multifaktoriális és összetett, lényegében az osteoblastok és osteocyták fokozott apoptosisa, valamint az osteoblastok differenciálódásának zavara és az osteoclastok élettartamának hosszabbodása, valamint a kalciumháztartás befolyásolása révén következik be (12). A glükokortikoidokat az áttétes prosztata-daganat kezelésében a kemoterápia kiegészítéseként, az androgénszintézis-gátló-kezelés részeként vagy akár monoterápiában is alkalmazzák. Ilyen androgénszintézis-gátló az abirateron, mely a CYP17-inhibíció keresztül lecsökkenti a glükokortikoid-szintet, ezáltal mineralokortikoid-túlsúlyt hoz létre. Ezért szükséges kiegészítő terápiaként prednizolon szedése. Ugyanakkor ezen szerek együttes adása a csontminőséget ronthatja. További vizsgálatok szükségesek az ADT és a kemoterápia, illetve a glükokortikoidok kombinációjának csontanyagcserére kifejtett hatásainak pontosabb megértéséhez.

Az enzalutamid jelen ismereteink szerint kevésbé gyakorol káros hatást a csontegészségre, mint a leuprolid. Az apalutamid csontanyagcserére kifejtett hosszú távú hatásai még nem ismertek. Összehasonlító vizsgálatok szerint darolutamid adása mellett kismértékben ugyan, de gyakrabban fordult elő csonttörés, mint placebo alkalmazásával.

A prosztata-daganatos betegek csontegészségének vizsgálata

A csonttörés kockázata és a csontsűrűség (bone mineral density, BMD) között fordított összefüggés figyelhető meg. A BMD leggyakrabban használt mérő módszere a dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), jellemzően a lumbális gerincen és a proximális femuron (combnyak vagy teljes csípő) végzik a mérést. A mért csontsűrűséget az egészséges fiatal felnőtteknél mért átlaghoz: a csúcscsonttömeghez (peak bone mass, PBM) hasonlítják, és a különbséget a fiatal népesség normálértékének szórásában (SD) adják meg: ezt nevezzük T-score-nak. Osteoporosisnak minősül, ha a T-score $\geq -2,5$, osteopeniáról $-1,0$ és $-2,5$ közötti T-score-nál beszélhetünk. A DEXA által meghatározott BMD magas specificitással és alacsony szenzitivitással bír a csonttörési kockázat megítélésében, azaz számítható csonttörés normál BMD mellett következik be. Ennek oka, hogy a csonttörések kialakulásában sok egyéb faktor is szerepet játszik: az életkor, a nem, a korábbi törések, a törések

re vonatkozó családi anamnézis, az elesés rizikóját befolyásoló egyéb tényezők, életmód stb. Ezért a DEXA által meghatározott BMD mellett ezen egyéb faktorokat is figyelembe vevő kalkulátorok (pl. FRAX, QFracture) hazai napi gyakorlatban használhatók a 10 éves törési rizikóbecslésre.

A csontvesztés megelőzése

A prosztata-daganatos betegek szisztémás daganatellenes, és direkt a csontrendszerre ható kezelése (pl. zoledronsav, denosumab, rádium-223 izotóp) sokat fejlődött az elmúlt évtizedekben, ennek köszönhetően eredményesen hosszabbítják meg a betegek életét és előzik meg a nemkívánatos csonteseményeket (SRE). Azonban a prosztata-daganatos betegek egyre hosszabb életkilátásaival egyre nagyobb a jelentősége a kezelés során fellépő csontvesztés, a CTIBL megelőzésének és kezelésének. A fent említett rádium-223 izotóp nagy fokban tudja csökkenteni a csontfájdalmakat. Hat alkalommal adható olyan betegeknek, akiknek nincsen belszeri áttétük. Már másodvonalas kezelésként is alkalmazható.

Betegdukáció, életmódváltás

Habár ismereteink egyre gyarapodnak a prosztata-daganatos betegek csontegészségével kapcsolatban, és a daganatos betegeket kezelő orvosok is tisztában vannak ezen tényekkel, mégis kevésbé követik az irányelveket a CTIBL-re vonatkozó szűrésekkel, kezelésekkkel és azok követésével kapcsolatban (13). Ugyanakkor a betegek ismeretei is messze elmaradnak a szükségességtől mind a CTIBL megelőzését, mind a kezelést illetően. Mindezek a betegek korrekelt felvilágosításának és edukációjának jelentőségét húzzák alá. Ebben az onkológiai kezelést végző orvosnak segítségére lehetnek az osteoporosis kezelésében jártas egyéb szakemberek, reumatológusok, endokrinológusok, ortopédusok és háziorvosok is.

A prosztata-daganatos betegek jelentős részének, különösen az idősebbeknek már eleve csonttritkulásuk van a daganatellenes kezelés megkezdése előtt. A további csontvesztés megelőzésében előnyös lehet a testsúly rendezése, a rendszeres testmozgás, gyógytorna végzése, az alkohol és a dohányzás kerülése, valamint a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel, bár ezek szerepe még nem igazolt teljes körben (14). A kalcium- és D₃-vitamin-bevitel nemcsak a prosztata-daganat kialakulásában játszhat szerepet, de a daganatos betegek kezelésének is fontos részét képezheti. Azonban mind a mai napig egyetlen széles körű vizsgálat sem igazolta a D-vitamin- és a kalciumbevitel előnyét prosztata-daganatos betegek hormonmegvonása során. Tizenkét klinikai vizsgálat elemzésekor a szerzők arra jutottak, hogy az osteoporotikus betegek kezelése során alkalmazott dózisokkal történő kalcium- és D-vitamin-pótlás nem volt képes megelőzni a szisztémás kezelések hatására kialakuló csonttritkulást (15). A későbbiekben magasabb dózisokkal kell elemezni a kalcium- és D-vitamin-szupplementáció előnyeit.

Prosztatarákos betegek csontegészségének megőrzése az onkológiai kezelés során

A hormonmegvonás másik fontos következménye a sarcopenia, azaz a vázizomzat leépülése, amely korlátozza a beteg mobilitását, és növeli az elesés kockázatát. Így a csont és izomzat leépülése együtt még jelentősebb szerepet játszanak a csonttörések kialakulásában és a betegek életkilátásainak rövidülésében. A vázizom-erősítő gyakorlatok végzése, az egészséges étrend megfelelő fehérjebevitellel segíthet az izomtömegvesztés megállításában, és így a hormonmegvonás káros következményeinek mérséklésében (16).

Biszfosfonátok

A biszfosfonátok a legintenzívebben kutatott gyógyszer-csoport a prosztata-daganatos betegek csonttritkulására és a csonttörés veszélyére kifejtett jótékony hatást illetően. Tény, hogy a betegek hormonmegvonás hatására kialakult csontvesztését (CTIBL) hatékonyan csökkentik, és úgy tűnik, hogy a csonttörések kialakulásának megelőzésében is eredményesek lehetnek, de ezen utóbbi állítás igazolása további vizsgálatokat igényel (17). Jelenleg egyetlen biszfosfonát-csoportba tartozó antiporotikum sem törzskönyvezett prosztata-daganatos betegek kezelése során alkalmazott hormonmegvonás miatt kialakuló csontvesztés és az ennek következtében fellépő csonttörések megelőzésére. A leggyakrabban alkalmazott biszfosfonát a zoledronsav. A prosztata-daganat hormonszenzitív fázisában csak évi egyszer adható a csonttritkulás megelőzésére. Kasztrációrezisztens fázisban csontfájdalom, kiterjedt áttétek esetén már rendszeresen alkalmazható. Nem kívánt mellékhatása az állapotok nekrozisa, amely miatt adása fogászati göctalanításhoz és szoros fogászati követéshez kötött.

RANK-ligand-gátló: denosumab

A denosumab hatékonyságát a csontsűrűség megőrzésében és a csonttörések kockázatának csökkenésében nem metasztatikus prosztata-daganatos betegek ADT-je során *Smith és munkatársai* igazolták (18). Az eredmények egy hónappal a kezelés megkezdése után már mérhetőek voltak, és 36 hónappal később is fennálltak. Egy másik vizsgálatban a denosumab hatékonyságát és mellékhatásprofilját hasonlították össze az alendronáttal ADT alatt álló prosztata-daganatos betegekben. A denosumab 24 hónap elteltével jobban növelte a BMD-t, és ugyan nem szignifikánsan, de eredményesebben csökkentette a törésveszélyt (19). Jelenleg a denosumab az egyetlen készítmény, amelyet prosztata-daganatos betegek hormonmegvonó kezelése során fellépő csontvesztés megelőzésére törzskönyveztek törésveszély esetén.

Hormonális készítmények

Tekintettel arra, hogy az ösztrogének fontos szerepet töltenek be a férfiak csontanyagcseréjében, a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (toremifen és raloxifen) szerepét is vizsgálták az ADT mellett kialakuló BMD-csökkenés megelőzésében (20). A kezdeti vizsgálatok alapján mindkét készítmény eredményesen előzte meg a BMD-csökkenést, és a csonttörések gyakoriságát is mérsékelte, a toremifen esetén azonban fokozódik a tromboembóliás rizikó (21). Jelenleg egyik készítmény sem törzskönyvezett ezen indikációban.

Összefoglalás

A prosztataadaganatos betegek az újabb és újabb kezelési mód-
szereknek köszönhetően egyre hosszabb ideig élnek. Az alkal-

mazott gyógyszerek csontrendszerre kifejtett hatásai össze-
adódhatnak. A betegek csontegészségének figyelembevétele
a kezelés során egyre fontosabbá válik. Újabb és újabb gyógy-
szereket vezettek be, és még több ígéretes készítmény fejlesz-
tése zajlik, amelyek kiterjeszthetik a kezelési lehetőségeinket,
de hatással lehetnek a csontegészségre is (22). Mind a betegek,
mind az őket kezelő orvosok figyelmét fel kell hívni a CTIBL
veszélyeire, a szűrés, a megelőzés fontosságára és a kezelés le-
hetőségeire. Az életmódváltás hatékonynak tűnik a csontvesztés
megelőzésében, de ennek igazolására további vizsgálatok
szükségesek. A biszfoszfonátok eredményesen előzik meg a
csontvesztést, de a törések megelőzésében játszott szerepük
ebben a betegcsoportban kevésbé bizonyított, ezen a téren
további vizsgálatok szükségesek. A denosumab az egyetlen
készítmény, amely a csontsűrűség megőrzése mellett bizonyí-
tottan csökkentette a törésveszélyt, ez az egyetlen készítmény,
amelyet a hormonmegvonás hatására fellépő csontvesztés
megelőzésére törzskönyveztek.

Irodalom

- Frydenberg M, Stricker PD, Kaye KW. Prostate cancer diagnosis and treatment. *Lancet* 1997; 349: 1681–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07393-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07393-X).
- Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostatecancer#heading-Two>. 25 June 2019.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(1): 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Shahinian VB, Kuo Yf, Freeman JL, et al. Increasing use of gonadotropin releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1615. <https://doi.org/10.1002/cncr.20955>.
- Freedland SJ, Abrahamson PA. Androgen deprivation therapy and side effects: are GnRH antagonists safer? *Asian J Androl* 2021; 23(1): 3–10. https://doi.org/10.4103/aja.aja_22_20. PMID: 32655041; PMCID: PMC7831824.
- Dorff TB, Agarwal N. Bone-targeted therapies to reduce skeletal morbidity in prostate cancer. *Asian J Androl* 2018; 20(3): 215–220. https://doi.org/10.4103/aja.aja_12_18.
- Santini D, Berruti A, Di Maio M, et al. Bone health management in the continuum of prostate cancer disease: a review of the evidence with an expert panel opinion. *ESMO Open*. 2020 Mar; 5(2): e000652. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000652>. Erratum in: *ESMO Open*. 2020; 5(4): PMID: 32220946; PMCID: PMC7174015.
- Park SH, Keller ET, Shiozawa Y. Bone Marrow Microenvironment as a Regulator and Therapeutic Target for Prostate Cancer Bone Metastasis. *Calcif Tissue Int* 2018; 102(2): 152–62. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0350-8>.
- Lu J, Hu D, Zhang Y, et al. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials. *Front Oncol* 2023; 13: 1133828. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133828>. PMID: 36860316; PMCID: PMC9969102.
- Wang LT, Chen LR, Chen KH. Hormone-Related and Drug-Induced Osteoporosis: A Cellular and Molecular Overview. *Int J Mol Sci* 2023; 24(6): 5814. <https://doi.org/10.3390/ijms24065814>. PMID: 36982891; PMCID: PMC10054048.
- Walz S, Maas M, Stenzl A, et al. Bone Health Issues in Patients with Prostate Cancer: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health* 2020; 38(2): 151–163. <https://doi.org/10.5534/wjmh.190044>. Epub 2019 May 2. PMID: 31081297; PMCID: PMC7076314.
- Brent MB. Pharmaceutical treatment of bone loss: From animal models and drug development to future treatment strategies. *Pharmacol Ther* 2023; 244: 108383. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108383>.
- Epub ahead of print. PMID: 36933702.
- Alibhai SM, Rahman S, Warde PR, et al. Prevention and management of osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy: a survey of urologists and radiation oncologists. *Urology* 2006; 68(1): 126–31. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2006.01.054>.
- Owen PJ, Daly RM, Livingston PM. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(2): 137–145. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.69>. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28117386; PMCID: PMC5508230.
- Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *Oncologist* 2012; 17(9): 1171–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0051>.
- Bargioto A, Oeconomou A, Zachos I, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Focus on muscle and bone health. *J BUON* 2020; 25(3): 1286–1294. PMID: 32862568.
- Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15(1): 36–44. <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.4>.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 745–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809003>.
- Doria C, Leali PT, Solla F, et al. Denosumab is really effective in the treatment of osteoporosis secondary to hypogonadism in prostate carcinoma patients? A prospective randomized multicenter international study. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13(3): 195–9. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.195>.
- Smith MR, Fallon MA, Lee H, et al. 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(8): 3841–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032058>.
- Smith MR, Morton RA, Barmette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2013; 189(1 Suppl): S45–50. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.016>.
- A M El Badri S, Salawu A, Brown JE. Bone Health in Men with Prostate Cancer: Review Article. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17(6): 527–537. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00536-8>. PMID: 31760582; PMCID: PMC6944652.