



Avant sa publication, ce guide de pratique a été révisé par le comité responsable des guides de pratique de l'AUC, par des experts dans ce sujet et par le conseil d'administration de l'AUC.

Rapport sur les meilleures pratiques de l'Association des urologues du Canada : Santé des os dans le cancer de la prostate



Luke T. Lavallée, M.D.¹; Ryan McLarty, M.D.¹; Christopher Tran, M.D.²; Rodney H. Breau, M.D.¹; Patrick Richard, M.D.³; Bobby Shayegan, M.D.⁴; Brita Danielson, M.D.⁵; Marie-Paul Jammal, M.D.⁶; Fred Saad, M.D.⁷

¹Division d'urologie, Département de chirurgie, Université d'Ottawa et Programme d'épidémiologie clinique de l'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; ²Division d'endocrinologie et de métabolisme, Département de médecine, Université d'Ottawa et Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; ³Division d'urologie, Faculté de médecine, CHUS, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Qc), Canada; ⁴Division d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ⁵Radio-oncologie, Cross Cancer Institute, Université de l'Alberta, Edmonton (Alb.), Canada; ⁶Polyclinique Concorde, Laval (Qc), Canada; ⁷Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada

Révision : Thomas B. Lam, M.B.Ch.B., FRCSEd (urologie), Ph. D.[†]; Ross Mason, M.D.[‡]

[†]Département d'urologie, Aberdeen Royal Infirmary and Academic Urology Unit, Université d'Aberdeen, Campus de Foresterhill, Aberdeen, R.-U.; [‡]Département d'urologie, Université Dalhousie, Halifax (N.-É.), Canada

Citer comme suit à l'origine : Lavallée LT, McLarty R, Tran C, et al. Canadian Urological Association best practice report: Bone health in prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2021;15(12):375-82. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7660>

Publié en ligne (version anglaise) le 21 octobre 2021

Introduction

Grâce aux percées thérapeutiques, les hommes ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate vivent plus longtemps, et il faut donc maintenant accorder plus d'attention à la perte de tissu osseux induite par le traitement du cancer et optimiser la prise en charge des hommes atteints de cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) et de métastases osseuses. Le traitement par privation androgénique (TPA), avec des agonistes ou des antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines, et l'orchidectomie diminuent la densité minérale osseuse (DMO) et augmentent le risque de fracture¹. Les hommes atteints de cancer de la prostate présentent souvent d'autres facteurs de risque de faible DMO, notamment un âge avancé, le tabagisme, une faible consommation de protéines, des antécédents familiaux d'ostéoporose, l'usage de glucocorticostéroïdes et des antécédents de chutes ou de fractures^{2,3}. Les fractures entraînent une morbidité importante. Au Canada, un tiers des hommes qui subissent une fracture de la hanche meurent dans l'année qui suit, et la fracture de la hanche est un facteur de risque indépendant de mortalité^{4,5}. Des rapports indiquent que les hommes sous TPA présentent de faibles taux de dépistage de l'ostéoporose et font rarement l'objet

d'interventions pour ralentir la perte osseuse^{6,7}. L'impact cumulatif des traitements par voie générale du cancer de la prostate sur la santé des os est devenu un aspect important des soins complets centrés sur le patient en présence de cancer de la prostate.

Objectif

L'objectif du présent rapport sur les meilleures pratiques est de fournir des recommandations pour aider à optimiser la santé osseuse des patients canadiens atteints de cancer de la prostate et recevant un TPA. Ces recommandations s'adressent à tous les médecins qui prescrivent le TPA, y compris les urologues, les radio-oncologues, les oncologues médicaux et les médecins de famille. Ce rapport se concentre sur l'évaluation et la prise en charge de la perte osseuse induite par le traitement du cancer. Les recommandations concernant la prise en charge des métastases osseuses du cancer de la prostate sont présentées dans d'autres lignes directrices de l'Association des urologues du Canada (AUC)^{8,9}.

Méthodologie

Un groupe de travail comprenant des urologues, un radio-oncologue et un endocrinologue spécialisé dans l'ostéoporose a été constitué. On a procédé à une revue de la littérature afin de trouver des articles pertinents dans PubMed, Medline et la base de données de la Bibliothèque Cochrane. On a également passé en revue les lignes directrices existantes relatives au cancer de la prostate et à l'ostéoporose et examiné les bibliographies des articles per-

tinents dans le but de repérer d'autres articles. Les recommandations ont été générées par consensus.

Physiologie de l'os et perte osseuse induite par le traitement du cancer

Le remodelage osseux est un processus physiologique continu dont la fonction est de maintenir l'intégrité du tissu osseux. Les ostéoclastes provoquent la dégradation de l'os (résorption), et les ostéoblastes effectuent la synthèse osseuse (ossification). Les ostéoblastes expriment le récepteur des androgènes. La production d'androgènes entraîne une amélioration de la densité osseuse d'au moins deux façons. D'abord, les androgènes stimulent la prolifération des ostéoblastes. Ensuite, ils sont transformés en œstrogènes au niveau périphérique, et ces œstrogènes régulent à la baisse l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK)¹⁰. Lorsque le ligand du RANK (RANKL) se lie à ce dernier, la différenciation, l'activation et la survie des ostéoclastes s'en trouvent accrues; les œstrogènes inhibent donc la voie RANKL/RANK, réduisant ainsi l'activité des ostéoclastes et diminuant la résorption osseuse¹¹. Par conséquent, lorsque le taux d'androgènes diminue, la densité osseuse est réduite par la régulation à la baisse des ostéoblastes et la régulation à la hausse des ostéoclastes^{12,13}.

Le TPA réduit le taux de testostérone, ce qui perturbe l'homéostasie osseuse et favorise la résorption osseuse nette, réduisant ainsi la DMO. Chez les hommes sous TPA, la DMO diminue plus rapidement par rapport aux témoins en santé, les changements les plus importants se produisant au cours de la première année de traitement¹⁴. La perte de DMO se fait de manière progressive. Jusqu'à 85 % des hommes sont atteints d'ostéoporose après 10 ans sous TPA et jusqu'à 20 % d'entre eux subissent une fracture au cours des cinq premières années^{15,16}. D'autres traitements anticancéreux, souvent utilisés en association avec le TPA, peuvent également avoir des effets indésirables sur l'intégrité osseuse. Les glucocorticoïdes accentuent la perte osseuse en induisant l'apoptose des ostéoblastes et en augmentant la survie des ostéoclastes¹⁷. Les traitements ciblant l'axe des récepteurs des androgènes (ARAT), tels que l'abiratérone, l'enzalutamide, l'apalutamide et le darolutamide, peuvent également être associés à un risque accru de fracture ostéoporotique^{8,9,18}. Une récente analyse systématique d'essais avec répartition aléatoire a signalé que l'utilisation des ARAT était associée à un risque de fracture 1,6 fois plus élevé et à un risque de chute 1,8 fois plus élevé que chez les hommes ayant un état de santé similaire, mais ne recevant pas d'ARAT¹⁹. On a observé une augmentation semblable du risque de fracture chez les patients recevant l'acétate d'abiratérone par rapport au placebo (5,9 % contre 2,3 %) ²⁰.

En résumé, alors que les progrès thérapeutiques permettent de prolonger la survie des hommes atteints d'un cancer avancé de la prostate, bon nombre de ces patients sont exposés de manière prolongée à des médicaments qui accélèrent la perte osseuse. Les médecins qui prennent en charge les hommes atteints d'un cancer de la prostate traités par TPA doivent inclure l'évaluation de la santé osseuse dans leurs soins de routine pour tenter de prévenir la perte osseuse induite par le traitement.

Recommandations

Évaluation

Recommandation 1 : Il faut évaluer le risque de fracture des hommes sous TPA, ce qui peut être fait à l'aide des outils d'évaluation du risque FRAX ou CAROC et/ou de la mesure de la DMO par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA).

Les hommes qui amorcent un TPA, quelle que soit sa durée, doivent faire l'objet d'une évaluation de leur risque individuel de fracture. On ne connaît pas la durée minimale d'exposition au TPA qui induit une perte de DMO cliniquement significative, et celle-ci peut varier selon les patients. De plus, certains hommes auront déjà une faible DMO avant de commencer le TPA. Par conséquent, il faut évaluer le risque de fracture chez tous les hommes qui amorcent un TPA, en particulier si ce traitement se poursuit sur un an ou plus.

L'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) de l'Organisation mondiale de la santé fournit une estimation du risque de fracture sur 10 ans et a été validé pour la population canadienne (www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19)²¹. L'outil FRAX combine le score T au niveau du col du fémur obtenu par DEXA à d'autres facteurs de risque de fracture, notamment l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la prise de glucocorticoïdes, les antécédents de fracture, la polyarthrite rhumatoïde, le tabagisme, la consommation d'alcool et les antécédents parentaux de fracture de la hanche (tableau 1)²². Cet outil peut estimer le risque de fracture, même si le patient n'a subi aucun examen par DEXA. Lors de l'utilisation de l'outil FRAX, on peut tenir compte du TPA dans le score en tant que cause secondaire d'ostéoporose. L'outil CAROC (de l'Association canadienne des radiologistes [CAR] et Ostéoporose Canada [OC]) est un autre outil d'évaluation validé qui ne nécessite que cinq paramètres cliniques pour estimer le risque de fracture : l'âge, le sexe, les antécédents de fracture de fragilité, l'utilisation de glucocorticoïdes et le score T au niveau du col du fémur obtenu à partir d'un examen par DEXA (www.osteoporosis.ca)²³.

La DMO mesurée par DEXA est un élément de l'évaluation du risque de fracture. Les mesures de la DMO sont prises au

Tableau 1. Facteurs de risque de fracture liée à l'ostéoporose²³

Facteur de risque	Description
Fracture (de fragilité) antérieure	Fractures spontanées ou induites par un traumatisme minime qui ne devrait normalement pas provoquer de fracture. Comprend également les fractures vertébrales asymptomatiques.
Prise de glucocorticoïdes	Glucocorticoïdes par voie orale équivalant à ≥ 5 mg/jour de prednisonne (FRAX) ou $\geq 7,5$ mg de prednisonne (CAROC) pendant > 3 mois
Antécédents parentaux de fracture de la hanche	Mère ou père ayant des antécédents de fracture de la hanche à l'âge de ≤ 80 ans ⁶¹
Âge	Un âge plus avancé est associé à un risque plus élevé. L'outil FRAX concerne les patients de 40 à 90 ans, tandis que l'outil CAROC concerne les patients de 50 à 85 ans.
Taille et poids (IMC)	Un faible IMC est associé à un risque plus élevé de fracture.
Tabagisme	Hommes qui fument actuellement
Consommation d'alcool	Consommation de ≥ 3 boissons alcoolisées par jour
Polyarthrite rhumatoïde	La polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque. L'arthrose n'est pas un facteur de risque.

CAROC : évaluation du risque de fracture de l'Association canadienne des radiologues et d'Ostéoporose Canada; FRAX : algorithme d'évaluation du risque de fracture de l'Organisation mondiale de la santé; IMC : indice de masse corporelle.

niveau de la colonne lombaire et de la hanche et rapportées sous forme de scores T, qui décrivent le nombre d'écart types en dessous ou au-dessus de la valeur moyenne pour une personne de 30 ans en bonne santé et de même sexe. L'ostéoporose est définie comme une valeur de score T de 2,5 écarts types ou plus en dessous de la moyenne ($T \leq -2,5$), et l'ostéopénie est définie comme un score T entre 1 et 2,5 écarts types en dessous de la moyenne ($T = -1$ à $-2,5$). Il est important de noter que les scores de DMO à eux seuls peuvent amener à sous-estimer le risque de fracture, car de nombreux hommes présentant des fractures ont des scores de DMO qui ne se situent pas dans la fourchette ostéoporotique²⁴. Il est donc recommandé de combiner les scores de DMO et d'autres facteurs de risque dans un calculateur validé pour obtenir la meilleure évaluation du risque de fracture.

Recommandation 2 : Un traitement visant à prévenir la perte osseuse doit être amorcé chez les patients sous TPA présentant une ostéoporose (score $T \leq -2,5$), ou une fracture de fragilité antérieure, ou un risque de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans > 20 %.

Les recommandations pour initier un traitement ciblant les os incluent l'ostéoporose (tout score $T \leq -2,5$), ou une fracture de fragilité antérieure, ou un risque de fracture ostéoporotique

majeure sur 10 ans > 20 %^{25,26}. Une fracture de fragilité est une fracture survenant après l'application d'une force mécanique minime (par exemple, une chute d'une hauteur égale à la taille de la personne) qui ne devrait normalement pas provoquer de fracture. Une fracture de fragilité est un facteur prédictif de future fracture, indépendamment du score FRAX ou CAROC. Les hommes sous TPA présentant un risque modéré de fracture selon les outils FRAX ou CAROC (risque de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans compris entre 10 % et 20 %) peuvent bénéficier d'un traitement, et on propose de suivre un processus de décision conjointe afin de vérifier les valeurs et les préférences des patients²⁵. Ostéoporose Canada recommande une surveillance de la DMO tous les 1 à 3 ans²⁵. Les hommes sous TPA à faible risque de fracture peuvent être suivis tous les 2 ou 3 ans par une nouvelle mesure de la DMO. Les hommes sous TPA présentant un risque modéré ou élevé de fracture et ne recevant pas de traitement pharmacologique contre la perte osseuse doivent subir une nouvelle mesure de la DMO tous les 1 à 2 ans. Chez les hommes recevant un traitement pharmacologique, une nouvelle mesure de la DMO au cours des deux premières années est une approche raisonnable pour évaluer l'efficacité du traitement. La figure 1 résume l'évaluation du risque de fracture et du traitement.

Chez les hommes sous TPA qui commencent un traitement par bisphosphonate pour prévenir la perte osseuse, il est raisonnable d'arrêter le bisphosphonate après une période de traitement si une nouvelle évaluation du risque avec les outils FRAX ou CAROC indique qu'ils ne présentent plus de risque élevé de fracture. Cela peut être particulièrement pertinent pour les patients ayant suivi un TPA sur une période délimitée, par exemple lorsque le TPA est associé à une radiothérapie pour traiter un cancer de la prostate localisé. De plus, bien que les avantages d'un traitement ciblant les os l'emportent généralement sur les risques, même après 10 ans continus de traitement par bisphosphonates, des fractures fémorales atypiques associées à une utilisation prolongée ont été soupçonnées, ce qui a conduit à envisager une fenêtre thérapeutique pour les patients recevant ces agents à long terme pour la prévention de la perte osseuse²⁷. On peut envisager une fenêtre thérapeutique d'un an après trois ans de traitement par bisphosphonate par voie intraveineuse ou cinq ans de traitement par bisphosphonate par voie orale, à condition que les patients n'aient pas d'antécédents de fracture de fragilité de la hanche ou de la colonne vertébrale, qu'ils n'aient pas subi plus d'une fracture de fragilité, que les scores T de la DMO de la hanche soient supérieurs à $-2,5$ et qu'ils ne présentent pas un risque élevé de fracture selon l'outil FRAX. Le denosumab ne doit généralement pas être arrêté brusquement, car cela peut entraîner une perte osseuse rapide et un risque de fracture de rebond. L'arrêt du denosumab doit donc être effectué en collaboration avec un expert en ostéoporose.

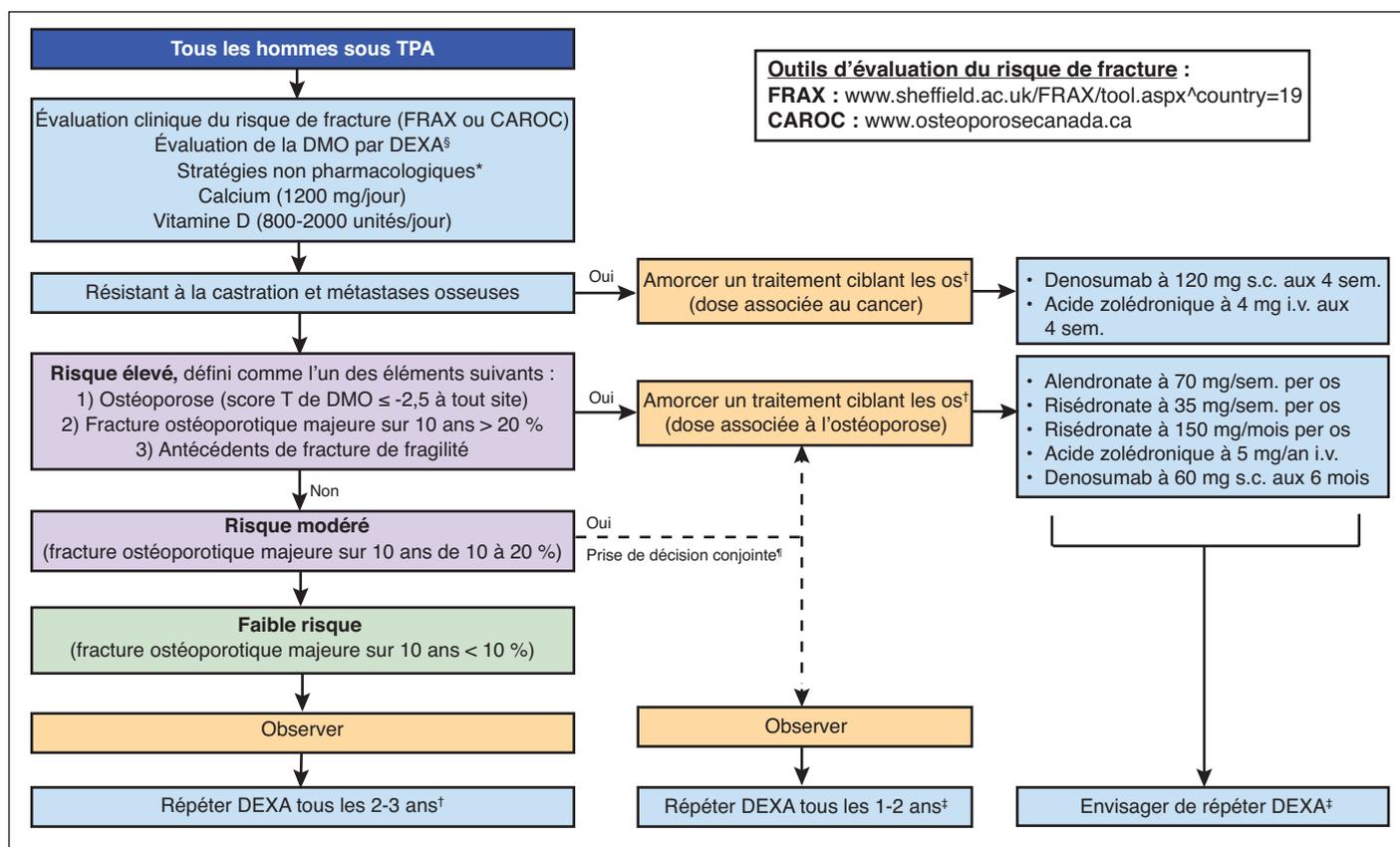


Figure 1. Évaluation et prise en charge de la santé osseuse chez les hommes sous TPA. ~Un examen initial par DEXA est utile pour évaluer le risque de fracture. Si une DEXA ne peut être effectuée, le risque de fracture peut être évalué à l'aide de l'indice FRAX ou CAROC sans DEXA. *Les stratégies non pharmacologiques comprennent l'abandon du tabac, la modération de la consommation d'alcool, l'exercice physique et la prévention des chutes. †Ostéoporose Canada recommande que les agents ciblant les os puissent être envisagés chez les hommes sous TPA présentant un risque modéré de fracture ostéoporotique majeure sur 10 ans (risque de 10 à 20 %). Une approche de prise de décision partagée est appropriée. On peut envisager d'orienter les patients qui souhaitent discuter davantage vers un-e expert-e en ostéoporose. ‡Les données probantes requises pour fixer l'intervalle optimal de répétition de la DEXA et d'évaluation de la DMO sont limitées. Le groupe d'expert-e-s recommande aux clinicien-ne-s d'envisager la répétition de la DEXA tous les 2 à 3 ans chez les patients à faible risque et tous les 1 à 2 ans chez les patients à risque modéré qui ne sont pas sous traitement ou lorsque de nouveaux facteurs cliniques/traitements émergent et peuvent avoir un impact sur la santé osseuse. On peut envisager une répétition de la DEXA chez les hommes recevant un traitement ciblant les os pour confirmer l'efficacité du traitement. †Recommander une mesure initiale du calcium et de la créatinine sérique. CAROC : évaluation du risque de fracture de l'Association canadienne des radiologues et d'Ostéoporose Canada; DEXA : absorptiométrie à rayons X en double énergie; DMO : densité minérale osseuse; FRAX : algorithme d'évaluation du risque de fracture de l'Organisation mondiale de la santé; TPA : traitement par privation androgénique.

Information

Recommandation 3 : Les patients qui amorcent un TPA doivent recevoir une formation sur la perte osseuse induite par le traitement du cancer, les conséquences de cette perte osseuse et les stratégies de prévention.

L'information renforce les capacités des patients, accroît leur autonomie et améliore les résultats en matière de santé²⁸. De nombreux patients atteints de cancer de la prostate ont une connaissance limitée de la manière dont les traitements anticancéreux peuvent induire une perte osseuse²⁹. Il a été montré que les interventions éducatives des médecins de famille et des coordinateurs de la santé osseuse, ainsi que les brochures d'information, accroissent le recours aux mesures de la DMO et à la pharmacothérapie chez les hommes sous

TPA⁶. Il a aussi été montré que le matériel éducatif en ligne améliore les connaissances sur la santé osseuse chez les survivants du cancer de la prostate et constitue une méthode facile de diffusion de l'information³⁰.

Modifications au style de vie

Recommandation 4 : Il faut sensibiliser les patients qui amorcent un TPA quant à l'abandon du tabac, à la modulation de la consommation d'alcool, aux exercices de port de poids et d'équilibre et aux stratégies de prévention des chutes, le cas échéant.

Les modifications au style de vie peuvent réduire la perte osseuse et le risque de fracture chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate et traités par TPA. L'abandon du

tabac, la limitation de la consommation d'alcool à moins de trois boissons alcoolisées par jour, l'augmentation de l'exercice physique et les interventions visant à réduire le risque de chute sont suggérés^{25,31,32}. Une étude systématique axée sur les patients atteints de cancer de la prostate porte à croire que l'exercice physique peut contribuer à préserver la DMO de la colonne lombaire, de la hanche et de la diaphyse fémorale³². Les effets maximaux peuvent être observés avec des exercices d'aérobic avec port de poids, de musculation et d'impact d'intensité modérée. Cependant, aucune des études incluses dans l'examen systématique n'a évalué l'exercice comme moyen de réduire directement le risque de chutes ou de fractures. Quoi qu'il en soit, l'exercice physique présente de nombreux avantages connus pour la santé et peut améliorer la qualité de vie des patients atteints de cancer de la prostate^{32,33}. Les recommandations pour réduire les chutes et les fractures comprennent des exercices d'équilibre, une attention portée à la posture et des stratégies visant à épargner la colonne vertébrale, comme s'asseoir pour lacer les chaussures ou plier les genoux pour soulever des objets²⁵. Des études sont requises pour mieux quantifier les avantages de ces interventions.

Calcium et vitamine D

Recommandation 5 : Les patients sous TPA doivent viser un apport en calcium de 1200 mg/jour et envisager la prise d'un supplément de calcium si l'apport alimentaire est insuffisant. Les patients sous TPA doivent aussi viser un apport quotidien de 800 à 2000 UI de vitamine D.

La prise de suppléments de calcium et de vitamine D peut prévenir la perte osseuse et réduire les fractures³⁴. Le calcium est déposé dans le tissu osseux lors de l'ossification par les ostéoblastes. La vitamine D est synthétisée dans la peau lors de l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil et augmente l'absorption intestinale du calcium. Une méta-analyse d'essais contrôlés avec répartition aléatoire menés chez des patients adultes sans cancer a révélé que la prise quotidienne de suppléments de vitamine D et de calcium réduit de 6 % les fractures de la hanche et de 16 % toutes les fractures³⁵. Aucune réduction des fractures n'a été observée avec la prise seule de suppléments de vitamine D. Chez les patients atteints de cancer de la prostate sous TPA, la prise d'un supplément de calcium et de vitamine D est un facteur prédictif indépendant d'un meilleur score de DMO pendant la première année de traitement³⁶. L'apport recommandé en calcium est de 1200 mg par jour, toutes sources confondues, et l'apport en vitamine D sous forme de suppléments, de 800 à 2000 UI par jour^{9,25}. On peut prendre des suppléments de vitamine D allant jusqu'à 2000 UI par jour en toute sécurité sans supervision d'un médecin²⁵. Un apport en calcium ou en vitamine D inférieur aux cibles indiquées sera insuffisant

pour prévenir la perte osseuse induite par le traitement³⁷.

Traitements ciblant les os

Les traitements ciblant les os sont des pharmacothérapies qui préviennent activement la perte de tissu osseux en empêchant la résorption osseuse. Deux grandes classes de médicaments sont pertinentes pour les patients présentant une perte osseuse induite par le traitement du cancer. Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate qui se concentrent dans l'os et inhibent la fonction des ostéoclastes en réduisant le recrutement des ostéoclastes à la surface de l'os, ce qui réduit l'activité des ostéoclastes et favorise leur apoptose. Le denosumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie au RANKL. Il empêche ce dernier d'activer le récepteur du RANK à la surface des ostéoclastes, ce qui réduit leur formation, leur activité et leur survie.

Il y a deux populations de patients pour lesquelles il convient d'envisager des traitements ciblant les os : 1) tout patient sous TPA présentant un risque élevé de fracture ostéoporotique (voir recommandation 2); et 2) tout homme atteint d'un CPRC et présentant des métastases osseuses, indépendamment des autres risques de fracture. La première indication s'applique à tous les hommes exposés à un TPA, quel que soit l'état de leur cancer de la prostate. Le CPRC avec métastases osseuses est actuellement le seul état pathologique pour lequel il existe des recommandations concernant l'emploi de routine d'un traitement ciblant les os. Il convient de noter que la posologie recommandée des traitements ciblant les os diffère selon l'indication (figure 1). Les données probantes étayant l'efficacité des traitements ciblant les os dans les différents états pathologiques du cancer de la prostate sont discutées ci-dessous. Enfin, bien que de nombreux médecins qui prennent en charge le cancer de la prostate soient en mesure d'amorcer un traitement visant à prévenir la perte osseuse, il convient d'envisager d'adresser le patient à un médecin spécialisé en ostéoporose en cas d'intolérance ou de contre-indication au traitement ciblant les os, de fractures, de DMO qui ne s'améliore pas ou qui s'aggrave sous traitement, ou dans le cas de patients présentant des facteurs de risque multiples, des facteurs de risque cliniques peu clairs, ou souhaitant des discussions plus détaillées sur les risques et les avantages.

Prise en charge de populations particulières de patients

Recommandation 6 : Les hommes atteints d'un cancer de la prostate sensible à la castration (CPSC) ou d'un CPRC non métastatique ne doivent pas recevoir de traitements ciblant les os pour prévenir les complications squelettiques. Un traitement pour la prévention de la perte osseuse doit être envisagé chez tous les hommes sous TPA, conformément à la recommandation 2.

CPSC non métastatique

Un essai avec répartition aléatoire mené auprès d'hommes sous TPA recevant 4 mg d'acide zolédronique par voie intraveineuse (i.v.) tous les trois mois pendant un an ou un placebo a rapporté une augmentation de la DMO de 5,6 % dans le groupe sous acide zolédronique par rapport à une diminution de 2,2 % dans le groupe placebo à un an ($p < 0,001$)³⁸. Une revue systématique portant sur l'utilisation de bisphosphonates chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate a montré une amélioration de la DMO, mais pas de diminution du risque de fracture³⁹. Un essai avec répartition aléatoire mené auprès de patients sous TPA recevant du denosumab à 60 mg par voie sous-cutanée (s.c.) tous les six mois ou un placebo a montré que le denosumab augmentait significativement la DMO de 5,6 % contre une diminution de 1 % dans le groupe placebo à deux ans ($p < 0,001$). Le denosumab a également réduit de manière significative le risque de fracture vertébrale, passant de 3,6 % à 1,5 % chez les hommes sous TPA sans métastases à 36 mois ($p = 0,006$), avec un nombre nécessaire à traiter (NNT) de 48⁴⁰. Une seule étude a comparé le denosumab à l'alendronate, un bisphosphonate par voie orale, et a trouvé une amélioration significative de la DMO lombaire à 24 mois avec le denosumab (5,6 % contre -1,1 %), avec une diminution non statistiquement significative du risque de fracture vertébrale⁴¹.

En résumé, si les traitements ciblant les os peuvent avoir un impact sur la DMO, il n'a pas été montré qu'elles réduisaient les complications squelettiques. Ces complications sont définies comme des fractures pathologiques ou une compression de la moelle épinière dues à un cancer ou la nécessité d'une radiothérapie ou d'une intervention chirurgicale pour maîtriser la douleur ou réduire le risque de future fracture⁴². Par conséquent, à l'heure actuelle, dans le cas du CPSC non métastatique, les traitements ciblant les os ne sont indiqués que chez les hommes présentant un risque accru de fracture ostéoporotique.

CPSC métastatique

Il n'a pas été montré que l'utilisation systématique de traitements ciblant les os permettait de prévenir les métastases osseuses ou de réduire les complications squelettiques chez les hommes atteints de CPSC métastatique⁴³. L'étude CALGB 90202 a déterminé qu'il n'y avait pas de différence entre un traitement précoce par acide zolédronique et un placebo pour prévenir les fractures ou améliorer la survie en présence de CPSC métastatique⁴⁴. De même, l'acide zolédronique avec et sans docetaxel n'a montré aucune réduction des complications squelettiques dans l'essai STAMPEDE⁴⁵. Enfin, l'essai ZAPCA n'a révélé aucune différence entre l'acide zolédronique et un placebo dans le délai avant l'échec du traitement ou la première complication squelettique⁴⁶. Par conséquent, à l'heure actuelle, dans le cas du CPSC métasta-

tique, les thérapies ciblant les os ne sont indiquées que chez les hommes présentant un risque accru de fracture ostéoporotique.

CPRC non métastatique

Il existe peu d'études évaluant le rôle des traitements ciblant les os dans le CPRC non métastatique. Dans une étude, le denosumab à 120 mg par voie sous-cutanée toutes les quatre semaines a retardé le délai avant l'apparition de la première métastase osseuse chez des patients atteints de CPRC non métastatique et dont le temps de doublement de l'antigène prostatique spécifique (APS) était < 10 . Cependant, cette étude n'a pas noté d'amélioration de la survie sans progression ou de la survie globale (NNT = 20)⁴⁷. Un essai avec répartition aléatoire portant sur l'acide zolédronique pour la prévention des premières métastases osseuses a été interrompu en raison du faible taux d'événements observés⁴⁸. Ni l'acide zolédronique ni le denosumab ne sont approuvés au Canada pour la prévention des métastases osseuses chez les hommes atteints du cancer de la prostate, en raison d'un bienfait clinique incertain et d'un risque clair de complications.

CPRC métastatique

Recommandation 7 : Les hommes atteints de CPRC et de métastases osseuses doivent recevoir du denosumab à 120 mg par voie s.c. toutes les quatre semaines (de préférence) ou de l'acide zolédronique à 4 mg par voie i.v. toutes les quatre semaines pour prévenir les complications squelettiques.

Les traitements ciblant les os sont indiqués chez les hommes atteints de CPRC et de métastases osseuses pour réduire les complications squelettiques⁸. Il a été montré que l'acide zolédronique administré à raison de 4 mg par voie i.v. toutes les quatre semaines réduisait les complications squelettiques, qui passent de 49 % à 38 % à 24 mois par rapport au placebo (NNT = 9)⁴⁹. Un essai contrôlé avec répartition aléatoire comparant le denosumab à l'acide zolédronique a montré que le denosumab était supérieur, car il prolongeait de 3,6 mois le délai avant la première complication squelettique (NNT = 20)⁵⁰. On a étudié la désintensification des doses afin de déterminer l'efficacité de l'allongement de l'intervalle entre les doses de traitements ciblant les os. L'acide zolédronique administré à des intervalles de 12 semaines s'est avéré non inférieur à une dose administrée aux quatre semaines pour la prévention des complications squelettiques dans une population mixte de patients atteints de myélome multiple, de cancer du sein et de la prostate, et pourrait constituer une posologie de rechange acceptable⁵¹. Le denosumab administré à 12 semaines d'intervalle par rapport à quatre semaines d'intervalle s'est révélé non inférieur quant à l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, mais l'étude n'avait pas

la puissance statistique requise pour évaluer les fractures⁵². Un essai en cours explore le rôle du denosumab toutes les 12 semaines chez les patients atteints de CPRC métastatique (étude NCT02051218).

Manifestations indésirables

Recommandation 8 : Il faut conseiller les patients recevant des traitements ciblant les os, y compris l'acide zolédronique et le denosumab, au sujet de l'ostéonécrose de la mâchoire et ils doivent subir un examen dentaire de base avant l'instauration du traitement. La fonction rénale et le taux de calcium sérique de base doivent être évalués.

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) est une complication potentielle des traitements ciblant les os. Il est très rare de voir apparaître une ONM lors de l'utilisation des doses de traitements ciblant les os indiquées contre l'ostéoporose. Le risque d'ONM est plus élevé chez les patients atteints de CPRC et de métastases osseuses qui reçoivent un traitement ciblant les os pour la prévention des complications squelettiques. Parmi les autres facteurs de risque d'ONM, citons une radiothérapie antérieure de la tête et du cou, l'exposition aux glucocorticoïdes, le diabète, une mauvaise hygiène dentaire ou les personnes subissant des interventions dentaires invasives^{25,53,54}. Une étude évaluant l'innocuité dans de multiples essais n'a montré aucune différence significative dans l'apparition d'une ONM après un an de traitement par le denosumab ou l'acide zolédronique à prise mensuelle, après normalisation en fonction de la durée d'exposition (1,1 % contre 0,7 % pour 100 ans d'exposition)⁵⁵. Un suivi à plus long terme des patients sous denosumab a révélé que l'incidence est passée à 4,1 % par 100 ans d'exposition, ce qui porte à croire que le risque d'ONM augmente avec le temps. Il est recommandé d'effectuer un examen dentaire initial et de résoudre les problèmes dentaires avant de commencer un traitement ciblant les os. Pour les patients qui doivent subir des interventions dentaires invasives pendant un traitement ciblant les os, rien ne prouve que l'interruption du traitement réduise le risque d'ONM⁵⁶.

L'acide zolédronique, contrairement au denosumab, nécessite des ajustements posologiques en cas d'insuffisance rénale et il est recommandé d'arrêter le traitement si la clairance de la créatinine (ClCr) devient inférieure à 30 mL/min^{9,25}. Une surveillance de routine n'est généralement pas nécessaire pour les patients recevant des schémas posologiques pour traiter l'ostéoporose. Une hypocalcémie grave survient chez < 1 % des patients. Les facteurs de risque comprennent les métastases ostéoblastiques, la carence en vitamine D et l'insuffisance rénale⁵⁷. Une surveillance périodique du calcium peut être envisagée chez les patients atteints de CPRC métastatique recevant un traitement pour prévenir les complications squelettiques et chez les patients ayant une fonction rénale limitée⁵⁵.

Situations particulières

Patients recevant des antiandrogènes de deuxième génération et du radium 223

Recommandation 9 : L'association des traitements par radium 223 et par ARAT doit être évitée en raison du risque accru de fracture jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles.

Le radium 223 est un produit radiopharmaceutique émettant des rayons alpha dont il a été montré qu'il améliore la survie globale des hommes atteints de CPRC et de métastases osseuses symptomatiques⁵⁸. On a récemment montré que l'association du radium 223 et de l'abiratérone augmentait le risque de fracture et devait être évitée. L'étude ERA 223 était un essai contrôlé avec répartition aléatoire portant sur l'abiratérone avec et sans radium 223⁵⁹. L'association de radium 223 et d'abiratérone a amené des taux plus élevés de fracture globale (29 % contre 11 %) et de fracture non pathologique (49 % contre 17 %) que l'abiratérone en monothérapie. L'utilisation globale de traitements supplémentaires de soutien ciblant les os dans la population de l'étude était faible, soit 40 %, et une analyse *a posteriori* a déterminé que l'utilisation de traitements ciblant les os diminuait le risque de fracture. L'étude PEACE III (étude NCT02194842) est une étude en cours évaluant l'association de radium 223 et d'enzalutamide avec des modifications du protocole pour inclure des traitements de routine ciblant les os. Une analyse intermédiaire de l'étude PEACE III a montré un risque de fracture trois fois plus élevé avec le traitement d'association qui a été neutralisé avec l'administration obligatoire de traitements ciblant les os⁶⁰. Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation de la santé osseuse et des traitements ciblant les os chez les hommes atteints de CPRC et de métastases osseuses.

Conclusions

Ce rapport sur les meilleures pratiques avait pour but de fournir aux médecins des recommandations pour aider à optimiser la santé osseuse des patients atteints de cancer de la prostate et recevant un TPA. Les traitements du cancer de la prostate affectent la santé osseuse et les hommes qui amorcent un TPA doivent être évalués pour le risque de fracture. Il existe de multiples stratégies pour améliorer la santé osseuse, notamment les modifications au style de vie, la prise de suppléments de calcium et de vitamine D, et les traitements ciblant les os pour les patients à risque. Il est nécessaire de poursuivre les recherches afin d'évaluer l'impact des stratégies globales de préservation de la santé osseuse pour réduire la perte osseuse induite par le traitement du cancer de la prostate.

Conflits d'intérêts : Le Dr Lavallée a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer, Ferring, Janssen, Knight et Sanofi; il a reçu des honoraires de Sanofi. Le Dr Breau a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Ferring (cancer de la vessie). Le Dr Richard a été membre de conseils consultatifs pour le compte de Bayer, Janssen et Sanofi, et membre du Bureau des conférenciers d'AbbVie, Amgen, Astellas, Ferring et Janssen. Le Dr Shayegan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer et Janssen, et a reçu une bourse de recherche de Janssen. La Dr^e Danielson a reçu des subventions et/ou des honoraires d'Amgen, Astellas, Bayer, Ferring, Janssen et Sanofi. La Dr^e Jammal a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer, Janssen, Pfizer et Sanofi, et a reçu des subventions et/ou des honoraires d'AbbVie, Astellas et Pfizer. Le Dr Saad a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'AbbVie, Amgen, Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi et a reçu une rémunération/des honoraires de ces sociétés. Il a également participé à des essais cliniques appuyés par Amgen, Astellas, Bayer, Janssen et Sanofi. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent rapport.

Références

- Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW *et al.* Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68000-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68000-7)
- Caulley JA, Cawthon PM, Peters KE *et al.* Risk factors for hip fracture in older men: The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2016;31:1810-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2836>
- Lassemillante ACM, Doi SAR, Hooper JD *et al.* Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors II: A meta-analysis of men not on androgen deprivation therapy. *Endocrine* 2015;50:344-54. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0536-7>
- von Friesendorff M, McGuigan FE, Wizert A *et al.* Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades. *Osteoporos Int* 2016;27:2945-53. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3616-5>
- Nikitovic M, Wodchis WP, Krahn MD *et al.* Direct healthcare costs attributed to hip fractures among seniors: A matched cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:659-69. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2034-6>
- Alibhai SMH, Breunis H, Timilshina N *et al.* Improving bone health in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Results of a randomized phase 2 trial. *Cancer* 2018;124: 1132-40. <https://doi.org/10.1002/cncr.31171>
- Damji AN, Bies K, Alibhai SMH *et al.* Bone health management in men undergoing ADT: Examining enablers and barriers to care. *Osteoporos Int* 2015;26:951-9. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2997-6>
- Saad F, Aprikian A, Finelli A *et al.* 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J* 2019;13:307-14. <https://doi.org/10.5489/auaj.6136>
- So AI, Chi KN, Danielson B *et al.* Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2020;14:17-23. <https://doi.org/10.5489/auaj.6384>
- Chen J-F, Lin P-W, Tsai Y-R *et al.* Androgens and androgen receptor actions on bone health and disease: From androgen deficiency to androgen therapy. *Cells* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/cells8111318>
- Streicher C, Heyny A, Andrukhova O *et al.* Estrogen regulates bone turnover by targeting RANKL expression in bone lining cells. *Sci Rep* 2017;7:6460. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>
- Vanderschueren D, Laurent MR, Cloessens F *et al.* Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014;35:906-60. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1024>
- Almeida M, Laurent MR, Dubois V *et al.* Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97:135-87. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2015>
- Kim DK, Lee JY, Kim KJ *et al.* Effect of androgen deprivation therapy on bone mineral density in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8010113>
- Morote J, Morin JP, Orsola A *et al.* Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007;69:500-4. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.11.002>
- Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL *et al.* Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041943>
- Jia D, O'Brien CA, Stewart SA *et al.* Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006;147:5592-9. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0459>
- 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;5. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000652>
- Myint ZW, Momo HD, Otto DE *et al.* Evaluation of fall and fracture risk among men with prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2025826. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25826>
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Fraser L-A, Langsetmo L, Berger C *et al.* Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: A population-based report from CaMos. *Osteoporos Int* 2011;22:829-37. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1465-1>
- Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L *et al.* Construction of a FRAX® model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int* 2011;22:817-27. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1464-2>
- Leslie WD, Berger C, Langsetmo L *et al.* Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: Results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int* 2011;22:1873-83. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1445-5>
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E *et al.* Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-22. <https://doi.org/10.1001/jama.286.22.2815>
- Papioannou A, Morin S, Cheung AM *et al.* 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ *et al.* Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:479-505. <https://doi.org/10.6004/jcn.2019.0100>
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R *et al.* Atypical femur fracture risk vs. fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 2020;383:743-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916525>
- Joffrand F, Amodio A and Elger BS. Patient education as empowerment and self-rebiasing. *Med Health Care Philos* 2016;19:553-61. <https://doi.org/10.1007/s11019-016-9702-9>
- Nadler M, Alibhai S, Catton P *et al.* Osteoporosis knowledge, health beliefs, and healthy bone behaviours in patients on androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU Int* 2013;111:1301-9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11777.x>
- des Bordes JKA, Suarez-Almazor ME, Volk RJ *et al.* Online educational tool to promote bone health in cancer survivors. *J Health Commun* 2017;22:808-17. <https://doi.org/10.1080/10810730.2017.1360415>
- Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 2004;172:2137-44. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000141515.67372.e5>
- Cormie P, Zopf EM. Exercise medicine for the management of androgen deprivation therapy-related side effects in prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2020;38:62-70. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.10.008>
- Grossmann M, Cheung AS, Zajac JD. Androgens and prostate cancer; pathogenesis and deprivation therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:603-16. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.001>
- Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692-6. <https://doi.org/10.1172/JCI118722>
- Yao P, Bennett D, Matham M *et al.* Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917789. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17789>
- Ryan CW, Huo D, Stallings JW *et al.* Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urology* 2007;70: 122-6. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.026>
- Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: A critical review. *Oncologist* 2012;17:1171-9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0051>
- Smith MR, Eastham J, Gleason DM *et al.* Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>
- Ding H, Yang L, Du W *et al.* Bisphosphonates for osteoporosis in nonmetastatic prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013;14:3337-43. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.5.3337>
- Smith MR, Egerdie B, Toriz NH *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55. <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;13:195-9. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.3.195>

42. So A, Chin J, Fleshner N *et al.* Management of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer and bone metastases: Incorporating new agents into clinical practice. *Can Urol Assoc J* 2012;6:465-70. <https://doi.org/10.5489/cuaj.117>
43. Saylor PJ, Rumble RB, Michalski JM. Bone health and bone-targeted therapies for prostate cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement Summary of a Cancer Care Ontario Guideline. *JCO Oncol Pract* 2020;16:389-93. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00778>
44. 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;32:1143-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.6500>
45. 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, multi-arm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77.
46. Kamba T, Kamoto T, Maruo S *et al.* A phase 3, multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with vs. without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: Results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol* 2017;22:166-73. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-1037-2>
47. Smith MR, Saad F, Oudard S *et al.* Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6716>
48. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F *et al.* Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529>
49. 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;96:879-82. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh141>
50. Fizazi K, Carducci M, Smith M *et al.* Denosumab vs. zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
51. Himmelstein 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;317:48-58. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19425>
52. Clemons M, Ong M, Stober C *et al.* A randomized trial of 4- vs. 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2021;142:132-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.019>
53. 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 3 trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr43>
54. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
55. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ *et al.* Safety of long-term denosumab therapy: Results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2016;24:447-55. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2904-5>
56. Camacho PM, Petak SM, Binkley N *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis, 2020 update. *Endocr Pract* 2020;26:1-46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
57. Body JJ, von Moos R, Niepel D *et al.* Hypocalcaemia in patients with prostate cancer treated with a bisphosphonate or denosumab: Prevention supports treatment completion. *BMC Urol* 2018;18:81. <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0393-9>
58. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM *et al.* Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPC. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-1406. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70474-7)
59. Smith M, Parker C, Saad F *et al.* Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408-19. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30860-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30860-X)
60. Tombal BF, Llorca X, Saad F *et al.* Decreased fracture rate by mandating bone-protecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 vs. enzalutamide alone: An interim safety analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:5007. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5007
61. Yang S, Leslie WD, Yan L *et al.* Objectively verified parental hip fracture is an independent risk factor for fracture: A linkage analysis of 478 792 parents and 261 705 offspring. *J Bone Miner Res* 2016;31:1753-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2849>

Correspondance: Dr Luke T. Lavallée, Division d'urologie, Département de chirurgie, Université d'Ottawa et Programme d'épidémiologie clinique de l'Institut de recherche de L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ont.), Canada; lulavallee@toh.ca