

## Mesto bisfosfonatov pri zdravljenju bolnikov z rakom

Simona Borštnar

### Izvleček

Pri bolnikih z rakom in zasevki v kosteh je veliko tveganje za razvoj zapletov v kosteh, kar vodi v razvoj bolečin, patoloških zlomov, kompresije spinalnega kanala, hiperkalcemije in napredujoče nepokretnosti, zaradi česar se slabša kakovost življenja. Bisfosfonati preprečijo, zmanjšajo in odložijo te zaplete. Zaradi uvedbe teh zdravil so zapleti med bolniki z zasevki v kosteh bistveno redkejši. Znanih je tudi čedalje več izsledkov, ki kažejo na vlogo bisfosfonatov v preprečevanju izgube kostne mase med zdravljenjem raka. Danes poznamo vrsto bisfosfonatov, ki se razlikujejo po moči, učinkovitosti, odmerjanju, načinu dajanja in po odobrenih indikacijah za zdravljenje.

### Uvod

Bisfosfonati se že več kot 15 let uporabljajo za zdravljenje hiperkalcemije in preprečevanje nastanka ali zmanjšanje težav zaradi zasevkov razsejanega plazmocitoma in solidnih tumorjev. V zadnjih letih je bilo narejenih veliko raziskav o učinkovitosti različnih bisfosfonatov v zdravljenju kostnih zasevkov. Na podlagi teh raziskav so nastala priporočila za najprimernejši način dajanja, odmerke, presledke med odmerki ter trajanje in spremljanje zdravljenja (1). Poleg preprečevanja zapletov zaradi kostnih zasevkov so pomembni tudi pri preprečevanju osteoporoze med dopolnilnim hormonskim zdravljenjem z zaviralci aromataze pri pomenopavznih bolnicah z rakom dojke in med zdravljenjem z agonisti LH-RH pri bolnikih s karcinomom prostate. Odkriva pa se tudi njihova vloga v dopolnilnem sistemskem zdravljenju.

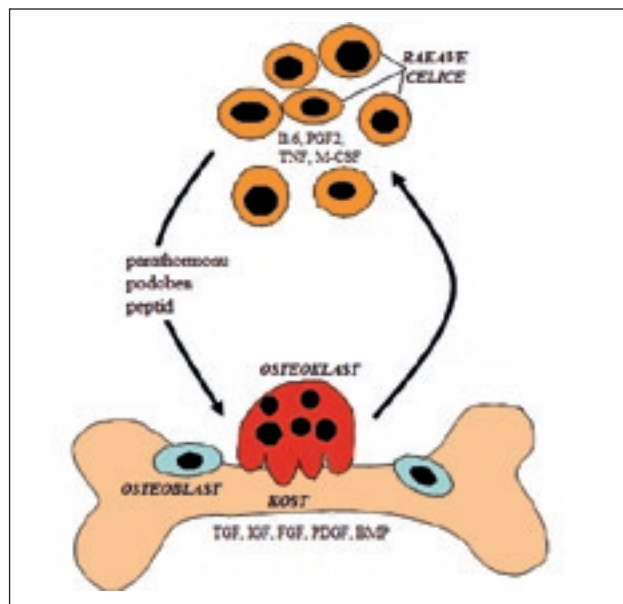
### Kostni zasevki

#### Nastanek kostnih zasevkov

Kostni zasevki so morfološko osteolitični, osteoblastični, intratrabekularni ali mešani. Osteolitični so značilni za plazmocitom, osteoblastični za rak prostate, pri raku dojke pa lahko nastanejo vsi naštetih tipih kostnih zasevkov. Intratrabekularni ne povzročijo razgradnje kosti in jih opisujejo kot zasevke kostne sredice, najdemo pa jih lahko pri vseh tipih rakov (2).

Kosti odraslega človeka se stalno razgrajujejo in znova gradijo. V zdravi kosti je to uravnotežen proces delovanja dveh vrst kostnih celic – osteoklastov, ki resorbirajo kost, in osteoblastov, ki jo znova gradijo na istem mestu. Aktivnost obojih uravnavajo sistemski dejavniki, kot so parathormon (PTH), vitamin D3 in tiroksin, kortikosteroidi in prostaglandini, ter številni lokalni dejavniki, ki jih izločajo osteoblasti in celice T, predvsem interleukini, prostaglandini, citokini. Pri kosteh s kostnimi zasevki prevladuje razgradnja kosti. V presnovi kosti se vmešajo tumorske celice in mediatorji, ki jih te celice izločajo. Tumorske celice, posebno raka dojke, izločajo parathormonu podoben peptid (PTHrP), ki spodbuja dozorevanje

osteoklastov. Hkrati pa tumorske celice izločajo tudi nekatere že prej opisane dejavnike: interleukin-6, prostaglandin E2, tumorski nekrotični dejavnik (TNF) in stimulirajoči dejavnik za makrofage (M-CSF). Ti delujejo prek receptorja za vezavo nuklearnega dejavnika  $\kappa$ B (RANKL), ki je na osteoblastu in stromalnih celicah in je neposredno povezan s povečano tvorbo osteoklastov, s tem pa tudi z razgradnjo kosti. Razgradnjo spodbujajo še nekateri drugi citokini, ki jih izločajo tumorske celice. Ti vzdržujejo začaran krog razgradnje kosti s spodbujanjem izločanja PTHrP in rastnih dejavnikov, ki vodijo v nadaljnjo rast tumorja (slika 1) (3).



Slika 1: Razgradnja kosti pri kostnih zasevkih.

Mehanizem osteoblastnih zasevkov še ni povsem razjasnjen. V proliferacijo osteoblastov naj bi bili vpleteni endotelin-1, nekateri polipeptidi, ki jih izločajo osteoblasti, prostatični specifični antigen in urokinazni aktivator plazminogena (3).

#### Breme kostnih zasevkov in zdravljenje

Kostni zasevki so najpogostejša metastatska lokalizacija pri raku. Kako pogosti so pri posameznih solidnih rakih, je prikazano v tabeli 1 (4).

Zaradi kostnih zasevkov pogosto nastanejo bolečine v kosteh, patološki zlomi, kompresija spinalnega kanala, hiperkalcemija in napredujoča nepokretnost, s tem pa tudi slabšanje kakovosti življenja.

Vrsta raka	Pojavnost (%)	Razpon (%)
plazmocitom	85	70–95
rak dojke	73	47–85
rak prostate	68	33–85
rak pljuč	45	33–60
rak ščitnice	42	28–60
rak ledvic	35	33–40
raki prebavil	8	5–13

**Tabela 1.** Pogostnost kostnih zasevkov pri različnih rakih.

Pri bolnikih z razširjenim rakom in edino metastatsko lokalizacijo bolezni v kosteh je pričakovano preživetje daljše kot pri bolnikih z zasevki v visceralnih organih. Pri raku dojke je takih bolnikov približno petina, pričakovano preživetje pa 3–4 leta. Pomembno je, da pri teh bolnikih v tem obdobju preprečimo morebitne zaplete zaradi kostnih zasevkov in jim omogočimo čim boljše kakovost življenja.

Pri zdravljenju kostnih zasevkov uporabljamo več različnih, pogosto sočasnih pristopov. Prvi je specifično sistemsko zdravljenje. Sočasno začnemo tudi zdravljenje z bisfosfonati.

### Hiperkalcemija

#### Nastanek hiperkalcemije

Osnovni vzrok hiperkalcemije pri raku je povečana reabsorpcija kosti in sproščanje kalcija v zunajcelično tekočino in sekundarno nezadosten ledvični izčistek kalcija. Poznamo dva tipa hiperkalcemije pri raku, osteolitičnega in humuralnega. Osteolitični tip hiperkalcemije je posledica lokalne razgradnje kosti na mestu zasevka. Humuralna hiperkalcemija pa nastane zaradi dejavnikov, ki jih izločajo tumorske celice, lahko tudi takrat, ko bolnik nima zasevkov v kosteh. Eden izmed takih dejavnikov je PTHrP. Veže se na enake receptorje na skeletu in ledvici in na homeostazo kalcija in fosfata deluje podobno kot PTH. Povečane vrednosti PTHrP so našli pri bolnikih s solidnimi tumorji, ne pa tudi pri bolnikih s hematološkimi malignomi (5). Humuralno hiperkalcemijo povzročajo tudi transformirajoči rastni faktor (TGF) alfa in beta, interleukin-1, tumorski nekrotični faktor (TNF) alfa in beta ter interleukin-6 (6).

Hiperkalcemijo povzročijo še nepokretnost (povečana reabsorpcija kalcija iz kosti), dehidracija, anoreksija, slabost, bruhanje (zmanjšano izločanje kalcija skozi ledvice), hormonsko zdravljenje (estrogeni, antiestrogeni, androgeni, progestini), tiazidni diuretiki (7).

#### Pogostost in zdravljenje hiperkalcemije

Hiperkalcemija se razvije pri 10–20 % vseh bolnikov z rakom. Kako pogosta je pri posameznih rakih, je prikazano v tabeli 2.

Prvi ukrep pri akutni hiperkalcemiji je hidracija s 2–4 litri fiziološke raztopine v prvih 24–48 urah po postavitvi diagnoze. Paziti je treba, da ne povzročimo hipervolemije. Ob hidraciji začnemo z zniževanjem ravni serumskega kalcija z zdravili. Številne klinične raziskave so pokazale, da so bisfosfonati najučinkovitejša izbira za zdravljenje hiperkalcemije, ki jo povzroči rak (9). Učinkovitejši so aminobisfosfonati (glejte poglavje Kaj so bisfosfonati in kako delujejo); med njimi je zoledronat učinkovitejši kot pamidronat (10). Odmerki so navedeni v tabeli 4. Spremljamo tekočinsko in elektrolitsko



ravnovesje ter delovanje srca in ledvic. Pri hudi, življenjsko ogrožajoči obliki hiperkalcemije je zaradi hitrega, pa čeprav prehodnega in nepopolnega učinka bisfosfonatu dobro dodati še kalcitonin (9, 10).

Vrsta raka	Pojavnost (%)
rak pljuč	27,3
rak dojke	25,7
plazmocitom	7,3
rak glave in vratu	6,9
rak neznanega izvora	4,7
rak ledvic	4,3
limfomi/levkemije	4,3
raki prebavil	4,1

**Tabela 2.** Pogostost hiperkalcemije pri različnih rakih (povzeto po 8).

### Kaj so bisfosfonati in kako delujejo

Bisfosfonati so po strukturi analogi pirofosfata. Njihova učinkovitost je odvisna od strukture. Učinkovitost jim določa radikal, vezan na ogljikov atom. V grobem bisfosfonate delimo na tiste, ki imajo v tem radikalni dušik, in na tiste, ki ga nimajo. Skupina z dušikom v kemijski strukturi, t. i. aminobisfosfonati, je učinkovitejša (4, 9). Vrste bisfosfonatov, njihova struktura in relativna moč so prikazane v tabeli 3.

Bisfosfonat	R1	R2	Relativna moč
etidronat	–OH	–CH <sub>3</sub>	1x
klodronat	–Cl	–Cl	10x
pamidronat	–OH	–CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –NH <sub>2</sub>	100x
aledronat	–OH	–CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –NH <sub>2</sub>	1000x
risedronat	–OH	–CH <sub>2</sub> – 	5000x
ibandronat	–OH	–CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –NH <sub>2</sub> –CH <sub>3</sub>   C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	10.000x
zoledronat	–OH	–CH <sub>2</sub> –N 	20.000x

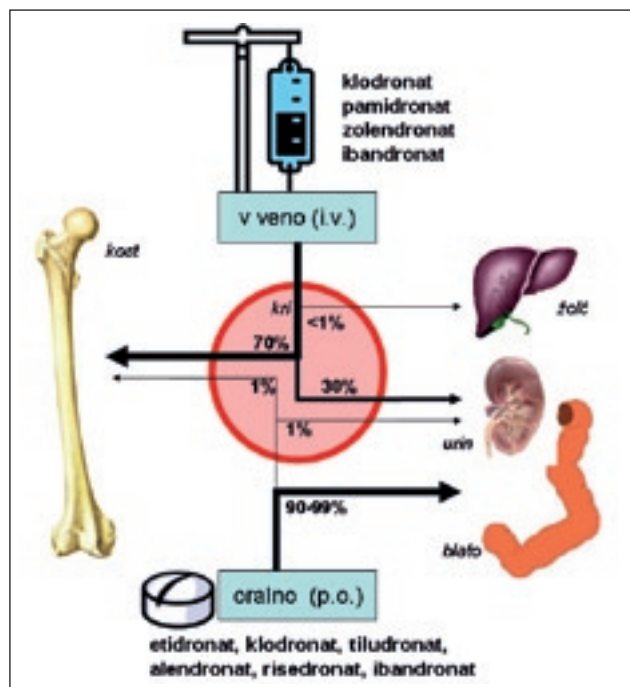
**Tabela 3.** Struktura posameznih bisfosfonatov in njihova relativna moč (povzeto po 4).

Bisfosfonati se z veliko afiniteto vežejo na kristale hidroksiapatita v kosteh, zavirajo delovanje osteoklastov in s tem zmanjšujejo resorpcijo kosti ter sproščanje kalcija v krvni obtok (9). Dokazali so tudi, da pospešijo apoptozo osteoklastov, zavirajo metaloproteaze in invazijo tumorskih celic, zavirajo angiogenezo in povečujejo učinek citostatikov (11).

### Farmakokinetika bisfosfonatov

Bisfosfonati se slabo absorbirajo, če jih bolnik zaužije v obliki tablet. Absorpcija zdravila prek prebavil je minimalna, < 1–10 %, odvisno od odmerka. Vzrok za to sta majhna afiniteta do lipidov in polarnost molekule. Absorpcija je še manjša, če bolnik zdravilo zaužije s hrano, ki je bogata s kalcijem (npr. mleko in mlečni izdelki), pa tudi s sadnimi sokovi, železom ali kavo. Farmakokinetika bisfosfonatov, ki pridejo v telo v obliki

tablet skozi prebavila, in tistih, ki jih dajemo v obliki infuzij v veno, je prikazana na sliki 2.



Slika 2. Farmakokinetika bisfosfonatov (povzeto po 4).

### Mesto bisfosfonatov v podpornem zdravljenju bolnikov z zasevki v kosteh

#### Razsejani plazmocitomi

Pri bolnikih z razsejanim plazmocitomom se plazmocitomske celice difuzno ali otočkasto razraščajo v kostnem mozgu. Izločajo citokin, ki osteoklaste spodbudi k večji aktivnosti. Posledica tega je osteoporoza ali osteolize kosti ali oboje, zaradi česar pride do zlomov kosti.

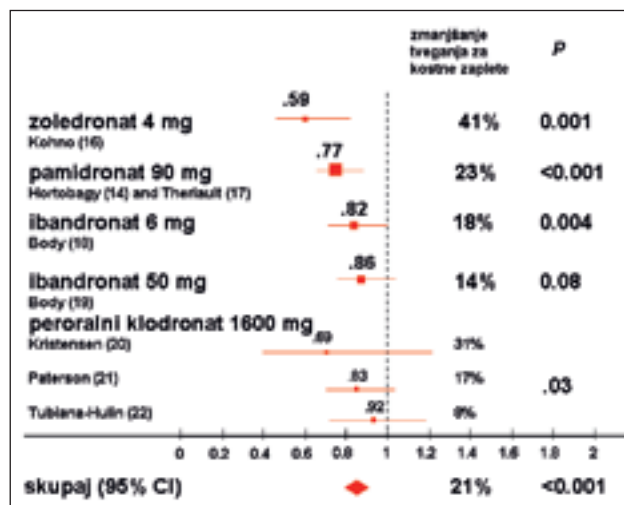
Metaanaliza 11 kliničnih raziskav je pokazala, da se pri bolnikih, ki so prejeli različne bisfosfonate, v primerjavi s tistimi, ki jih niso, za 41 % zmanjša pojav patoloških zlomov in bolečine (12).

Priporočilo Združenja hematologov Slovenije je dolgotrajno zdravljenje z zoledronatom, pamidronatom, ibandronatom ali klodronatom pri vseh bolnikih s simptomatskim razsejanim plazmocitomom (13). Zdravljenje naj traja vsaj dve leti. Odmerki so navedeni v tabeli 4.

#### Karcinom dojke

Skoraj 70 % bolnic z rakom dojke in zasevki v kosteh, ki so v kliničnih raziskavah prejemale placebo, je imelo vsaj en zaplet zaradi kostnih zasevkov, približno polovica pa patološke zlome (14). Ti so za 32 % povečali tveganje za smrt (15).

Metaanaliza raziskav (14, 16–22), ki so vključevale več kot 2000 bolnic z rakom dojke in kostnimi zasevki, je pokazala, da bisfosfonati za 17 % zmanjšajo verjetnost razvoja zapletov zaradi kostnih zasevkov (slika 3) (23).



Slika 3. Metaanaliza raziskav učinkovitosti bisfosfonatov pri bolnicah z rakom dojke in zasevki v kosteh.

Neposredna primerjava dveh bisfosfonatov je bila narejena med pamidronatom in zoledronatom. Zoledronat je bil za 20 % bolj učinkovit v pri zmanjšanju celokupnega tveganja za razvoj kostnih zasevkov (24).

Trenutno so za zdravljenje kostnih zasevkov pri karcinomu dojke odobreni pamidronat, zoledronat in ibandronat v obliki infuzij ter klodronat in ibandronat v peroralni obliki. Za zdravljenje bolnic z rakom dojke in zasevki v kosteh so priporočeni aminobisfosfonati parenteralno. Peroralno odmerjanje v obliki tablet (klodronat, ibandronat) se priporoča le pri bolnikih, ki ne želijo ali ne potrebujejo redne bolnišnične obravnave (1). Bisfosfonate dajemo, dokler so skeletni zasevki dominantno mesto metastaz oziroma do pomembnega poslabšanja bolnikove zmogljivosti zaradi napredovanja bolezni v drugih organih. Priporočeni odmerki so prikazani v tabeli 4.

#### Karcinom prostate

Kosti so najpogostejše mesto zasevanja raka prostate. Zasevki so praviloma osteoblastni. Zoledronat je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal pojavnost zapletov (za 36 %) in podaljšal čas do prvega zapleta zaradi kostnih zasevkov pri bolnikih s hormonsko neodvisnim rakom prostate (25). Več randomiziranih raziskav pa ni pokazalo klinične dobiti etidronata, klodronata in pamidronata (26). Na podlagi teh raziskav je oblikovano priporočilo za zdravljenje bolnikov s hormonsko neodvisnim rakom prostate in kostnimi zasevki zoledronat (1). Zmanjšanje zapletov je največje pri bolnikih brez bolečine, zato je bolje, da se zdravljenje začne pred pojavom bolečine (27).

#### Drugi solidni raki

Učinkovitost zoledronata so preučevali tudi pri drugih solidnih rakah. V dvojno slepo, s placebom kontrolirano raziskavo je bilo vključenih 773 bolnikov, od tega 244 z nedrobnoceličnim in 36 z drobnoceličnim rakom pljuč, 46 z rakom ledvice, 6 z rakom ščitnice, 26 pa z rakom sečnega mehurja. Zoledronat je zmanjšal tveganja za zaplete zaradi kostnih zasevkov za 31 % (28).

Pred uvedbo zdravljenja z zoledronatom kostnih zasevkov drugih solidnih rakov je treba upoštevati tudi pričakovano preživetje in dobiti preprečevanja samo zapletov zaradi

kostnih zasevkov v sklopu vseh simptomov bolezni. Glede dolžine dajanja velja enako priporočilo kot raku dojke.

Bisfosfonat	Odmerek, intervali med odmerki in način dajanja
pamidronat (Areadia®, Pamitor®)	60–90 mg/3–4 tedne v 2-urni infuziji
zoledronat (Zometa®)	4 mg/3–4 tedne v 15-minutni infuziji
ibandronat (Bondronat®)	6 mg i.v./3–4 tedne v 15-min. infuziji* 50 mg p.o. na tešče
klodronat (Bonefos®)	1600 mg p.o. na tešče
* Prilagoditev odmerka in dolžine infuzije glede na ledvično odpoved.	

**Tabela 4.** Odmerki bisfosfonatov, ki se uporabljajo pri podpornem zdravljenju bolnikov z zasevki v kosteh.

### Neželeni učinki zdravljenja z bisfosfonati

Zdravljenje z bisfosfonati bolniki razmeroma dobro prenašajo. Neželeni učinki, povezani z načinom delovanja zdravila, so osteomalacija in hipokalcemija. Neželeni učinki, ki niso povezani z antiresorbtivnim učinkom bisfosfonatov, pa so (1, 4):

1. učinki akutne faze,
2. prebavne težave,
3. lokalne reakcije na mestu aplikacije zdravila,
4. uveitis,
5. nefrotoksičnost,
6. osteonekroza čeljustnic.

Hipokalcemija je pogostejša pri bolnikih z osteoblastnimi ali mešanimi zasevki v kosteh. Preprečimo jo lahko s sočasno uvedbo vitamina D3 in kalcija. Učinki akutne faze so vročina in bolečine v mišicah, ki se razvijejo pri 15–30 % bolnikov, največkrat po prvi infuziji aminobisfosfonatov, redkeje pri nadaljnjih infuzijah. Težave so najhujše po 24–48 urah in prenehajo po približno 3 dneh. Pomaga paracetamol, NSAR. Prebavne težave so povezane s peroralnimi bisfosfonati. Povzročijo lahko draženje želodčne sluznice, erozijo sluznice prebavil, drisko, redkeje pa razjede želodca ali perforacijo in strikturo. Lokalne reakcije na mestu parantalne aplikacije zdravila so lahko flebitis, bolečina, oteklina in razjeda. Uveitis je redek zaplet in izgine po 1–2 tednih.

Za nekatere bisfosfonate, aplicirane parantalno, je dokazano, da lahko delujejo nefrotoksično in povzročijo poslabšanje ledvičnega delovanja. Nefrotoksičnost se navadno izrazi z dvigom serumske vrednosti kreatinina, redek, vendar resen zaplet je akutna tubulna nekroza. Upoštevati je treba priporočila o dolžini infuzije, bolniki morajo biti pred aplikacijo bisfosfonata tudi dovolj hidrirani. Spremljati je treba serumsko raven kreatinina. Med aminobisfosfonati je za ledvice najvarnejši ibandronat, ki ne povzroči slabšanja ledvičnega delovanja in je varen tudi pri bolnikih, ki že imajo ledvično odpoved zaradi drugih vzrokov (29).

Osteonekroza čeljustnic je redek, vendar resen zaplet zdravljenja, predvsem z aminobisfosfonati zoledronatom, pamidronatom in ibandronatom. Opisan je tudi pri zdravljenju s peroralnimi bisfosfonatoma alendronatom in risedronatom pri zdravljenju osteoporoze in Pagetove bolezni ter tudi pri zdravljenju s klodronatom pri multiplem mielomu. Etiologija nastanka osteonekroze čeljustnic ni popolnoma

pojasnjena in je verjetno multifaktorialna. V osteonekrozi so večkrat našli aktinomicete, kar kaže, da je nastanek lahko povezan s predhodnim ostiomielitisom. Dokazana pa je tesna povezanost s predhodnimi posegi na zobeh oz. čeljustnicah. Drugi možni vzroki so tudi kemoterapija, glukokortikoidi in talidomid (1, 30).

Za preprečitev nastanka osteonekroze naj bolniki pred zdravljenjem z bisfosfonati popravijo zobovje. Potrebna je skrbna ustna higiena.

### Preprečevanje osteoporoze med zdravljenjem raka

Zdravljenje z aromataznimi zaviralci pomenopavznih bolnic z rakom dojke in zdravljenje z analogi LH-RH bolnikov s karcinomom prostate za 2- do 10-krat pospeši izgubo kostne mase v primerjavi z zdravo populacijo (31, 32). Izsledki štirih raziskav pri raku dojke (ABCSG-12, Z-FAST, ZO-FAST in E-ZO FAST) so pokazali, da bisfosfonat zoledronat v odmerku 4 mg na 6 mesecev prepreči izgubo kostne gostote med dopolnilnim hormonskim zdravljenjem z zaviralcem aromataz (33–35). Podobno je dokazano tudi za klodronat, ki so ga prejemale pomenopavzne bolnice ob dopolnilnem hormonskem zdravljenju z antiestrogenom (36), in za ibandronat v peroralni obliki, ki so ga prejemale bolnice z osteopenijo, dopolnilno zdravljene z anastrozolum v dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični raziskavi (37). Pri raku prostate izgubo kostne gostote dokazano preprečijo pamidronat (38), aledronat (39) in zoledronat (40, 41).

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi raka in pri katerih obstaja tveganje za razvoj osteopenije in osteoporoze, se priporoča zdravljenje s kalcijem in vitaminom D. Bisfosfonati pa se priporočajo takrat, ko imajo bolniki tudi druge dejavnike tveganja za izgubo kostne gostote, na primer izmerjeno kostno gostoto, ki je vsaj za 1,5 standardne deviacije manjša od povprečja za bolnikovo starost, starost več kot 65 let, zdravljenje s kortikosteroidi, daljše od 6 mesecev, zlom kosti po 50. letu, družinsko anamnezo zloma kolka in zdravljenje z zaviralci aromataze (1).

### Dopolnilno zdravljenje z bisfosfonati

Klodronat v dopolnilnem sistemskem zdravljenju bolnic z rakom dojke so preučevale tri randomizirane klinične raziskave. Dve sta v primerjavi s placebom pokazali boljše celotno preživetje bolnic, zdravljenih s klodronatom (42, 43). Tretja raziskava tega ni potrdila, celo nasprotno, bolnice, zdravljenje s klodronatom, so imele slabše preživetje brez bolezni kot tiste, ki so prejemale placebo (44). Metaanaliza raziskav pri zgodnjem in metastatskem raku dojke ni pokazala vpliva zdravljenja s klodronatom na preživetje (45). V raziskavi ABCSG-12 pa so preučevali učinkovitost zoledronata v dopolnilnem zdravljenju predmenopavznih bolnic s hormonsko odvisnim rakom dojke, ki so prejemale medikamentozno ovarijsko supresijo v kombinaciji s tamoksifenom ali anastrozolum. Pri bolnicah, ki so prejemale zoledronat, je bilo preživetje brez bolezni boljše kot pri tistih, ki bifosfonata niso prejemale (46). Izsledki teh raziskav so neenotni in ne zadoščajo za uporabo bisfosfonatov v dopolnilnem zdravljenju, kljub temu pa zahtevajo nadaljnje raziskave. Trenutno poteka več raziskav pri raku dojke (NSABP-B-34, AZURE, SO307, SUCCESS), v katere bo vključenih več kot 15.000 bolnikov. Potekata tudi raziskava ZEUS za raku prostate in raziskava G2419 za nedrobnoceličnega pljučnega raka. Te bodo dokončno odgovorile na vprašanje o vlogi bisfosfonatov v dopolnilnem zdravljenju (47).

## Sklep

Bisfosfonati so ključno zdravilo hiperkalcemije in pomembno podporno zdravljenje pri bolnikih s kostnimi zasevki. Njihova uporaba zmanjša verjetnost zapletov zaradi kostnih zasevkov raka in izboljša kakovost življenja. Svoje mesto imajo pri zdravljenju osteoporoze, ki nastane zaradi hormonskih zdravil, kot so zaviralci aromataz pri raku dojke in agonisti LH-RH pri raku prostate. Za zdaj še ni dovolj dokazov o učinkovitosti bisfosfonatov v dopolnilnem zdravljenju, zato jih v ta namen zunaj okvira kliničnih raziskav ne priporočamo.

## Viri

1. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on use of bisfosfonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 420–32.
2. Hiraga T, Tanaka S, Ikegame M et al. Morphology of bone metastases. *Eur J Cancer* 1998; 34: 230–9.
3. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med* 2004; 16: 1655–63.
4. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice. Springer Berlin Heidelberg 2007: 199–208.
5. Warrel RP Jr: Metabolic emergencies. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincot-raven Publishers 1997: 2486–93.
6. Dodwell DJ. Malignant bone resorption: cellular and biochemical mechanisms. *An Oncol* 1992; 3(4): 257–67.
7. Warell RP Jr. Etiology and current management of cancer-related hypercalcemia. *Oncology* 1992; 6(10): 37–43.
8. Lang-Kummer J: Hypercalcemia. In: Groenwald SL, Goodman M, Frogge MH, et al., eds.: *Cancer Nursing: Principles and Practice*. 4th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers 1997: 684–701.
9. Fleish H. Bisphosphonates in bone disease. A Harcourt Science and Technology Company 4th ed, 2000.
10. Major P, Iorholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558–67.
11. Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: A novel anti-tumor activity. *Br J Haematol* 1997; 98: 665–72.
12. Djulbegovic B, Wheatly K, Ross J et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3): Review.
13. Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006, 75 (1): 3–8.
14. Hortobagyi GN, Theriault RN, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–2044.
15. Hei YJ, Saad F, Coleman RE, Chen YM. Fractures negatively affect survival in patients with bone metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (Abtr 6036).
16. Kohno N, Aogi K, Minami H et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomised, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314–21.
17. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomised, placebo-controlled trial. *Protol 18 Aredia Breast Cancer Study Group: J Clin Oncol* 1999; 17: 846–854.
18. Body JJ, Diel IJ, Lichinister MR et al. Intravenous ibandronat reduces the risk of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399–1405.
19. Body JJ, Diel IJ, Lichinister M et al. Oral ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 200; 90: 1133–7.
20. Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomised study. *J Intern Med* 1999; 246: 67–74.
21. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59–65.
22. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Boll Cancer* 2001; 88: 701–7.
23. Pavlakis N, Schmidt R, Stocker M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003474.
24. Rosen LS, Gordon D, Kaminski Met al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma. A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer j* 2001; 7: 377–87.
25. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
26. Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for Treatment and Prevention of Bone Metastases. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8219–24.
27. Saad F. Bisphosphonates can prevent skeletal complications of malignant bone disease from prostate cancer and renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 683–688.
28. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomised trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150–7.
29. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *The Oncologist* 2005;10 (suppl 1):14–18.
30. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 148–152.
31. Aestell R, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *Jbone Miner Res* 2006; 21: 1215–1223.
32. Smith MR, MCGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 20001; 345: 948–955.
33. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9(9): 840–9.
34. Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 829–36.

35. Brufsky A, Bundred N, Coleman R. An integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl 1): 25.
36. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br. J Cancer* 1997; 75: 602–5.
37. Lester JE, Gutcher SA, Ellis SP et al. Effect of monthly oral ibandronate on anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: one-year result from the ARIBON study. *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2007; 25: Abstr 553.
38. 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.
39. 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 randomised trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 416–24.
40. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H et al. Randomised 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.
41. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomised 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.
42. Powels T, Mcloskey E, Peterson A. Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6301–4.
43. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 257–363.
44. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, Blomqvist C. Ten-year follow-up of a randomised controlled trial adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004; 43: 650–656.
45. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007; 96: 1796–1801.
46. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. on behalf of the ABCSG. Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: First efficacy results from ABCSG-12. *J Clin Oncol* 2008; 26(18S):1006s. Abstract LBA4.
47. [http://www.cancer.gov/clinical\\_trials](http://www.cancer.gov/clinical_trials)