

Meme kanserli hastalarda kemik metastazı tedavisinde bifosfonatlar

Bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases

Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN, Fatih Oğuz ÖNDER, Necati ALKIŞ

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Kemik metastazı metastatik meme kanserli hastalarda sık görülen bir bulgudur. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %25'i ilk olarak kemiğe yayılır. Bu kemik lezyonlarının büyük bir kısmı osteolitik özelliktedir. Tümör kökenli büyüme faktörleri ve sitokinler osteoklast aktivasyonu yolu ile meme kanserli hastalarda osteolitik kemik metastazı gelişiminde önemli rol oynarlar. Ağrı, hiperkalsemi ve kemik kırıkları, kemik metastazının en sık görülen komplikasyonlarıdır. Kemoterapi, hormonoterapi, cerrahi ve radyoterapi kullanılan palyatif tedavilerdir. Ek olarak, bifosfonatlar iskelet sistemi komplikasyonlarının sıklığının ve şiddetinin azalmasına neden olabilir. BU makalede meme kanserli hastalarda kemik metastazlarının tedavisinde bifosfonatların rolü gözden geçirildi.

Anahtar sözcükler: Bifosfonatlar; kemik metastazı; meme kanseri.

Bone metastases (BM) are a common finding in breast cancer patients. Approximately 25% of breast cancers spread first to the bone. The majority of the bone lesions are osteolytic. Osteoclast activation via tumor-derived growth factors and cytokines play an important role in osteolytic BM in breast cancer patients. Pain, hypercalcemia and bone fractures are common complications of BM. Chemotherapy, hormone therapy, surgery, and radiotherapy are used with palliative intent for management of breast cancer patients with BM. Additionally, bisphosphonate treatments may reduce the incidence and severity of skeletal complications. We review herein the role of bisphosphonate use in the management of breast cancer with BM.

Key words: Bisphosphonates; bone metastases; breast cancer.

Metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde kemik metastazı gelişir. Hastaların yaklaşık ¼'ünde kemik ilk metastaz yeridir. Çoğu hastada osteolitik metastazlar gözlenirken, hastaların %15-20'sinde osteoblastik metastazlar ön plandadır.^[1-3] Metastazın oluşabilmesi için ilk olarak primer tümörden malign hücrelerin serbest kalması gereklidir. Meme kanserinde, bir yüzey adezyon molekülü olan E-cadherin ekspresyon kaybının hücrelerin birbirinden ayrılabilmesine olanak sağladığı gösterilmiştir.^[4,5] İmmün sisteme rağmen yaşayabilen ve son noktaya ulaşan malign hücreler bu bölgede ürettikleri adheziv moleküller ile

kemik iliği stromal hücreleri ve kemik matriksine bağlanır.^[6-8] Kemik büyüme faktörleri için bir depo görevi görmektedir, tümör hücresinin ürettiği büyüme faktörleri ve sitokinler ile tümör hücrelerinin gelişimi için uygun bir gelişme vasatı oluşmaktadır. Tümör hücresi kökenli paratiroid hormon-related protein (PTHrP), interlekin-11 (IL-11), IL-8, IL-6 ve reseptör aktivatör nükleer faktör κB ligand (RANKL) osteolizi uyaran faktörlerdir. Kemik kökenli *transforming growth factor-β* (TGF-β) osteoklastik kemik yıkımı sırasında aktif formda salgılanır ve tümör hücrelerinde PTHrP salınımını uyarır.^[9-11] Bu durum ke-

mik yıkımının artmasına katkıda bulunur. Kemik yıkımı arttıkça TGF- β salınımı da artar ve böylece oluşan kısır döngü osteolitik kemik metastazlarının gelişimini ve ilerlemesini sağlar.^[12] Seçilmiş bazı hücre gruplarının kemiğe metastaz yapabileceğine ait veriler mevcuttur. Meme kanserinde agresif kemik metastazı gelişimi ile ilişkili genler önce hayvan sonra insan deneyleri ile çalışılmaktadır. Agresif kemik metastazı geliştirme potansiyeli olan bazı subpopülasyonlar izole edilmiştir.^[13] Kemik metastazları klinik olarak önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sağ kalım süresini kısaltır. Patolojik kırık gelişebilir. Sıklıkla ağrıya neden olur. Yaşam kalitesini bozar. Hastaların hareketleri kısıtlanır. DVT, osteoporoz oluşumuna neden olabilir. Epidural kompresyona neden olarak nörolojik hasar geliştirebilir. Kemik iliğine infiltr olursa kemik iliği yetmezliği görülür. Tedavi de amaç, ağrı palyasyonunun sağlanması, kırık riskinin azaltılması ve nörolojik hasar oluşumunun engellenmesidir.^[14]

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicisi olan pirofosfatların (P-O-P) oksijenin karbon ile yer değiştirdiği analoglarıdır. Hiçbir enzim bu C-P bağımlı ayıramadığı için bifosfonatlar vücutta metabolize edilemezler. Farmakolojik özellikleri merkez karbon atomuna bağlı R1 ve R2 olarak bilinen yan zincirler tarafından kontrol edilir. *In vitro* olarak tüm bifosfonatlar osteoklast apoptozunu indükler.^[15]

Bifosfonatlar iki gruba ayrılırlar:

Pirofosfat benzeri olanlar; clodronate, etidronate, tiludironat osteoklast içinde intrasellüler ATP'nin hidrolize edilemeyen metilen içeren toksik ATP analoguna metabolize olmasını sağlarlar, bu molüküller hücre içinde birikir böylece birçok metabolik enzim bloke olarak hücre apoptoza gider.^[15]

Aminobifosfonatlar; pamidronat, zoledronik asit, ibandronat, alendronat, risedronat etkileri doğrudan mevalonat yolağını üzerinedir. Osteoklast fonksiyonunu düzenleyen Ras, Rho ve Rac gibi ufak GTPaz'ların posttranslasyonel lipid modifikasyonu (pirenilasyon) için gereken farnesil di-

Tablo 1

Bifosfonatlarla yapılan çalışmalarda değerlendirilen kemik ile ilişkili olaylar

İskeletle ilişkili olay (SRE) veya patolojik kırık
Spinal kord basısı
Kemiğe radyoterapi veya cerrahi gerekliliği
Malign hiperkalsemi
Yeni metastazların gelişimi

fosfat ve geranilgeranil difosfatın oluşumunu düzenleyen enzimleri inhibe ederler.^[16-18]

Kemik metastazlarının tedavisinde antineoplastik ajanlar, endokrin cevaplı hastalarda hormonoterapi, patolojik kırıkların tedavisinde cerrahi ve semptomların azaltılması için veya yük taşıyan kemiklerdeki lezyonlar için radyoterapi yer almaktadır. Ek olarak meme kanserine bağlı kemik metastazında iskelet sistemi ile ilişkili komplikasyonların engellenmesinde aminobifosfonatlar önerilmektedir. Bifosfonat tedavisi kemik metastazı radyolojik olarak saptandığında hastanın semptomu olmasa bile başlanmalıdır.^[18] Tablo 1'de bifosfonatlarla yapılan çalışmalarda değerlendirilen kemik ile ilişkili olaylar sıralanmıştır.

Klodronat

Kemik metastazlarının tedavisinde ilk kullanılan bifosfonatlardandır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dışında oral ve parenteral formu mevcuttur. Paterson ve ark. çalışmasında klodronat 1600 mg/gün oral yolla kullanımının, plaseboya karşı üstünlüğü (n=173) kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda (KMMK) malign hiperkalsemi (MHK), kemiğe uygulanan radyoterapi tedavi sayısı, patolojik kırık (yüz hasta yılı başına oluşan olay) açısından değerlendirmişlerdir. Medyan izlem süresi 14 ay olan çalışmanın sonucunda MHK, radyoterapi gereksinimi, kırık ve medyan ilk olay zamanı yüzdesi açısından fark olmadığı görülmüştür. Fakat MHK (p<0.01), vertebral kırık (p<0.025), vertebral deformite (p<0.001) ve tüm olayların kombine görülme oranının (yüz hasta yılında 218 ve 304.8 olay, p<0.001) klodronat kolunda anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur.^[19] Diğer bir KMMK hastalarda yapılmış klodronat

çalışmasında 400 mg/günde 2 kez olarak oral yolla verilmesinin plaseboya üstünlüğü değerlendirilmiştir (n=100). İlk sıra antineoplastik tedavisini alan hastalar çalışmaya alınmış ve medyan izlem süresi 2 yıl olarak bildirilmiştir. MHK, patolojik kırık oluşması ve radyoterapi ihtiyacı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, tedavi kolunda ilk kemik olayı (İİO) süresi anlamlı olarak daha uzun (p=0.015) olduğu ve kırık sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha az (p=0.023) bulunduğu bildirilmiştir. Ama bu etki geçici olduğu, tedavi kolunda 15 aydan sonra radyoterapi gerekliliğinin arttığı ifade edilmiştir, kemik hastalığına veya sağ kalıma etkisi gösterilememiştir.^[20] Tubiana-Hulin ve ark., kemoterapi veya hormonoterapi alan osteolitik kemik metastazlı hastalarda klodronat 1600 mg/gün oral yolla kullanımının, plaseboya karşı etkinliğini 137 hasta üzerinde değerlendirmişlerdir. İzlem süreleri 12 aydır. MHK, kemiğe uygulanan radyoterapi tedavi sayısı, patolojik kırık (spinal kord basısı dahil), ağrı atakları veya ağrıda artma, kemik metastazı yüzünden ölüm değerlendirmeye alınmış ve sonuçta tedavi kolunda medyan ilk İİO süresi anlamlı olarak daha uzun (p=0.05), ağrı yoğunluğu daha az (p=0.01) ve analjezik kullanımı daha az (p=0.02) olarak bulunmuştur.^[21]

Pamidronat

İki çalışmada kemoterapi veya hormonoterapi alan KMMK hastalarında pamidronat 90 mg/2 saat infüzyon-3 veya 4 haftada bir uygulamanın plaseboya üstünlüğü toplam 754 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan ilkinde osteolitik kemik metastazlı (n=382) hasta alınmış ve 2 yıl tedavi süresi edilmişlerdir. İİO: MHK, patolojik kırık, ağrı için verilen radyoterapi sayısı, cerrahi, veya spinal kord basısı açısından değerlendirme yapıldığında tedavi kolunda herhangi bir İİO görülme oranı daha düşük (p<0.001) ve medyan ilk İİO süresi 6 ay daha uzun (13.9 ve 7 ay, p<0.001) olduğu bulunmuştur.^[22] Diğer çalışmada osteolitik kemik metastazlı hormonoterapi alan 371 hastada, aynı dozda pamidronat ile 4 haftada bir 2 yıl tedavi uygulaması sonrasında iskelet morbidite oranı (SMR) değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, tedavi kolunda SMR oranı daha düşüktü (24. ayda p=0.008), 2 yıl tedavi-

den sonra herhangi bir İİO gelişen hasta oranı %16 azaldığı (%56 ve %67; p=0.027) ve medyan ilk İİO 4 ay uzamış (p=0.049) olduğu görülmüştür.^[23] Çalışmanın uzun süreli izleminde etkinlik ve tolerebilite verileri doğrulanmıştır.^[24]

Zoledronik asit

KMMK hastalarında zoledronik asit 4 mg dozda 15 dk infüzyon ile 4 haftada bir 1 yıl süresince verilmesinin plaseboya üstünlüğü Japonya'da yapılan bir çalışma ile araştırılmıştır (n=227). Primer sonlanım noktası İİO oranı (çalışmaya girmenden önceki patolojik kırık için düzeltilmiş) olarak belirlenmiştir.

İİO oranı = İİO oranı zoledronik asit grup / İİO oranı plasebo grup

Sonuç olarak, tedavi kolunda İİO %39 oranında azalmıştır (p=0.027). İkinci etkinlik analizinde tedavi kolunda daha az hastada İİO olduğu bulunmuştur (%31 ve % 52, p=0.001). Çoklu olay analizi ile tedavi kolunda %44 risk azalması gösterilmiştir (HR=0.56; p=0.009). Tedavi kolu için en sık bildirilen advers olay ateş yükselmesi, yorgunluk, artralji olarak bildirilmiştir. Ayrıca 114 hastanın birinde kreatin düzeyinde yükselme saptanmıştır.^[25] KMMK veya çoklu miyelomlu hastalarda (n=1648) zoledronik asit 4 mg veya 8 mg dozlarında 15 dakika infüzyon ile 3-4 haftada bir uygulama ile pamidronate 90 mg/2 saatlik infüzyon/3-4 haftada bir uygulama karşılaştırılmıştır.^[26] Zoledronik asit 4 mg'lık dozunun 15 dakikada uygulamasının pamidronat 90 mg, 1 saatlik uygulaması kadar etkin ve tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Çalışma devam ederken zoledronik asit 8 mg kolu 4 mg inilmiştir. Yirmi beş aylık izlem süresi sonrasında İİO değeri ≥ 1 olan hasta yüzdeleeri her iki kolda da benzerdir (4 mg zoledronik kolunda %47 asit, pamidronat kolunda %51). Kemoterapi alan KMMK hastalarda ilk İİO (MHK dahil) zamanı benzer olduğu görülmüştür (zoledronik asit kolunda 349 gün, pamidronat kolunda 366 gün; p=0.826). Hormonoterapi alan KMMK hastalarda ilk İİO zamanı zoledronik asit kolunda üstün olmuştur (zoledronik asit kolunda 415 gün, pamidronat kolunda 370 gün; p=0.047).^[27] Rosen ve ark., tarafından osteolitik, osteoblastik veya mikst tip KMMK olan 1130 hastada her iki

bifosfonatın üstteki çalışmalarda belirtilen dozlarda uygulaması değerlendirilmiştir.^[28] Zoledronik asit 4 mg kolunda İİO oranı pamidronat koluna göre istatistiksel olarak daha düşüktür (%48'e karşın %58; p=0.058). İlk İİO gelişme zamanı açısından da zoledronik asidin üstünlüğü bulunmuştur (medyan 340 güne karşı 174 gün, p=0.013). Çoklu olay analizinde, zoledronik asidin pamidronata göre anlamlı olarak İİO gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (osteolitik metastaz için %30 [p=0.010], tüm grup için %20 [p=0.037]).

ibandronat

KMMK olan hastalarda üç randomize plasebo kontrollü faz III çalışmada ibandronatın iskelet komplikasyonlarını azaltmada plaseboya karşı etkinliği gösterilmiştir. MF 4265 çalışmasında intravenöz 6 mg (1-2 saat infüzyon) veya 2 mg (IV enjeksiyon) ibandronat dozlarının 3 veya 4 haftada bir 2 yıl süre ile verilmesinin plaseboya üstünlüğü KMMK'li 312 hastada araştırılmıştır.^[29] Yeni kemik komplikasyonu olarak vertebral kırık, patolojik vertebra dışı kırık, kemik ağrısı veya olması yakın kırık için radyoterapi veya cerrahi gereksinimi değerlendirmeye alınmıştır. Primer etkinlik parametresi PİİOO olarak tanımlanmıştır.

Skeletal Morbidity Period Rate (SMPR):

Periyodik İskeletle İlişkili Olay Oranı (PİİOO)

Yeni kemik olayı oluşan 12 haftalık periyod sayısı + 1 çalışmadaki 12 haftalık periyod sayısı + 0.5

On iki haftalık dönem içerisinde ortaya çıkan iskeletle ilgili yeni komplikasyonlarının sayısını hesaplar. Zamana göre düzeltilmiştir (revize edilmiş olay oranı). Bağlantılı olayların tek bir olay olarak kaydedilmesini sağlar (örn: kırık nedeniyle cerrahi girişimi) vertebral kırıklar, vertebra dışı kırıklar, radyoterapi ihtiyacı, cerrahi ihtiyacını içeren bileşik bir sonlanım noktasıdır. 6 mg ibandronat ile PİİOO plasebo koluna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (1.19 ve 1.48; p=0.004), hasta başına düşen ortalama yeni kemik olayı daha az (2.65 ve 3.64; p=0.032) ve ilk yeni kemik olayı gelişme zamanı daha uzun (50.6 ve 33.1 hafta; p=0.018) olduğu bildirilmiştir. Çok-değişkenli Poisson regresyon analizinde tedavi kolunda yeni kemik olayı oluşum riskinin %40 daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Oral ibandronat günde bir kez 50 mg per oral 2 yıl uygulanmasının plaseboya karşın etkinliği iki identik randomize faz 3 çalışmanın birlikte analizi ile değerlendirilmiştir (n=564). Sonuç olarak Pİ-İOO açısından tedavi kolu anlamlı olarak daha düşük (0.95 ve 1.18; p=0.004) bulunduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli Poisson regresyon analizinde tedavi kolunda yeni kemik olayı oluşum riskinin %38 daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[30] Oral ve intravenöz ibandronatın önerilen kullanım dozlarında farmakokinetik olarak eşdeğer olduğu bildirilmiştir.^[31] Faz III, çok merkezli, açık etiketli bir çalışmada oral ibandronat 50 mg/gün (n=137) karşı IV 4 mg zoledronik asit /4 haftada bir (n=138), 12 hafta İlk karşılaştırmalı çalışmada her iki ilacın kemik belirteçlerine etkisi değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası: tip I kollajenin çapraz bağlı C-terminal telopeptidi serum düzeyinin (S-CTX) 12. haftadaki ortalama (mean) değişim yüzdesi idi. Ayrıca, idrar CTX (U-CTX), kemik alkalen fosfat (ALP), tip I kollajen amino-terminal prokollajen propeptid (PINP) ve osteokalsin (OC), kemik ağrısı ve güvenlik değerlendirilmiştir. Sonuçta her iki bifosfonat ile bazale göre mean S-CTX azalması anlamlı olduğu bulunmuştur (ibandronat için %76, zoledronik asit için %73; p<0.001). Her iki bifosfonat ile bazale göre kemik ALP, PINP ve OC %26-%47 azalmıştı.^[32]

Ancak bugün elimizdeki deliller klinik olarak etkinliğe karar vermek için kemik belirteçlerinin kullanımını desteklememektedir. Bu nedenle her iki bifosfonat tedavisinin klinik etkinliğinin doğrudan karşılaştırıldığı iki çalışma planlanmıştır. ABD'de, oral ibandronik asit ile intravenöz zoledronik asitin (n=488) 18 aylık tedavi süresince KMMK hastalardaki kemik problemlerinin engellenmesinde etkinliklerinin karşılaştırdığı SWOG S0308 çalışması henüz tamamlanmıştır. İngiltere'de halen hasta alımı devam eden ZICE çalışmasında yeni tanı almış KMMK hastalarında 24 aylık tedavi ile oral ibandronatın intravenöz zoledronik aside karşı etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmanın 2010 yılında sonlanması ve 1400 hasta alınması planlanmıştır.

Bifosfonatların yan etkileri

En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sis-

tem üzerine olanlar, böbrek toksisitesi, akut faz reaksiyonları ve çene osteonekrozudur.^[33] Bugün kullanılan zoledronik asit 15 dakika infüzyon uygulaması ile böbrek toksisitesi oranı azalmış olsa bile hala renal toksisite olguları bildirilmektedir.^[34] Pamidronat daha az sıklıkla da olsa (%7.7) böbrek toksisitesine neden olabilmektedir.^[35] İbandronat intravenöz veya peroral kullanımı ile uzun dönemde anlamlı serum kreatinin değişikliği gelişmediği bildirilmiştir. Hafif - orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-80 ml/dk) doz ayarı gerekli değildir. İbandronat şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. (Kreatinin klirensi <30 ml/dk). Nefrotoksik ilaçlar kullanan hastalarda sınırlama yapılması önerilmektedir.^[36,37] Bifosfonat tedavisinin önemli yan etkilerinden birisi çene osteonekrozudur. Sıklıkla diş ile ilgili işlemlerden sonra veya diş protezi kullananlarda görülmektedir. Bifosfonat tedavisinin süresi ile doğru orantılı olarak çene osteonekrozu görülme sıklığı artmaktadır. En sık zoledronik asit ile, 2. sıklıkla pamidronat kullanımı ile geliştiği bildirilmiştir. Zoledronik asit tedavisinden sonra pamidronat ve ibandronat kullanan hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir.^[38,39] Bu nedenle çene osteonekrozu uzun süreli bifosfonat kullanımı sırasında diş hekimleri ve onkologların dikkat etmesini gerektiren olası sorunlardan birisidir.

Bu veriler ışığında iskelet sistemi ile ilişkili olay gelişme riskini, iskeletle ilgili olay oranını azaltması ve iskelet sistemi ile ilişkili olayın gelişme süresini uzatması nedeni ile kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda bifosfonatların paliyatif tedavinin bir parçası olarak kullanılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55(1):61-6.
2. Perrone MA, Musolino A, Michiara M, Di Blasio B, Bella M, Franciosi V, et al. Early detection of recurrences in the follow-up of primary breast cancer in an asymptomatic or symptomatic phase. *Tumori* 2004;90(3):276-9.
3. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 6):11-6.
4. Park D, Kåresen R, Axcrone U, Noren T, Sauer T. Expression pattern of adhesion molecules (E-cadherin, alpha-, beta-, gamma-catenin and claudin-7), their influence on survival in primary breast carcinoma, and their corresponding axillary lymph node metastasis. *APMIS* 2007;115(1):52-65.
5. Siitonen SM, Kononen JT, Helin HJ, Rantala IS, Holli KA, Isola JJ. Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavorable prognosis in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1996;105(4):394-402.
6. van der Pluijm G, Sijmons B, Vloedgraven H, Deckers M, Papapoulos S, Löwik C. Monitoring metastatic behavior of human tumor cells in mice with species-specific polymerase chain reaction: elevated expression of angiogenesis and bone resorption stimulators by breast cancer in bone metastases. *J Bone Miner Res* 2001;16(6):1077-91.
7. van der Pluijm G, Sijmons B, Vloedgraven H, van der Bent C, Drijfhout JW, Verheijen J, et al. Urokinase-receptor/integrin complexes are functionally involved in adhesion and progression of human breast cancer in vivo. *Am J Pathol* 2001;159(3):971-82.
8. Sung V, Stubbs JT 3rd, Fisher L, Aaron AD, Thompson EW. Bone sialoprotein supports breast cancer cell adhesion proliferation and migration through differential usage of the alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrins. *J Cell Physiol* 1998;176(3):482-94.
9. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordon-Cardo C, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003;3(6):537-49.
10. Bendre MS, Margulies AG, Walser B, Akel NS, Bhattacharya S, Skinner RA, et al. Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand pathway. *Cancer Res* 2005;65(23):11001-9.
11. Kakonen SM, Selander KS, Chirgwin JM, et al. Transforming growth factor-β stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastasis via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem* 2002;277(1):197-206.
12. Roodman G. D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664.
13. Rose AA, Siegel PM. Breast cancer-derived factors facilitate osteolytic bone metastasis. *Bull Cancer* 2006;93(9):931-43.
14. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):584-93.
15. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:367-401.

16. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13(4):581-9.
17. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296(2):235-42.
18. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19(3):420-32.
19. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(1):59-65.
20. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999;246(1):67-74.
21. Tubiana-Hulin M, Beuzebec P, Mauriac L, Barbet N, Frenay M, Monnier A, et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. [Article in French] *Bull Cancer* 2001;88(7):701-7.
22. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, 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(6):2038-44.
23. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(3):846-54.
24. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88(5):1082-90.
25. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3314-21.
26. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et 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(5):377-87.
27. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98(8):1735-44.
28. Rosen L, Gordon D, Dugan W Jr., et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
29. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14(9):1399-405.
30. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90(6):1133-7.
31. Leyland-Jones B. Pharmacokinetic and clinical equivalence of oral and intravenous ibandronate for metastatic bone disease. *EJC Supplements* 2004;5:9-12.
32. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, Garner P, Bergström B. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2007;18(7):1165-71.
33. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007;5(10):475-82.
34. Bergner R, Diel IJ, Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M. Differences in nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates for the treatment of malignancy-related bone disease. *Onkologie* 2006;29(11):534-40.
35. de Lemos ML, Taylor SC, Barnett JB, Hu F, Levin A, Moravan V, et al. Renal safety of 1-hour pamidronate infusion for breast cancer and multiple myeloma patients: comparison between clinical trials and population-based database. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12(4):193-9.
36. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, Diel I, Bergström B. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label

- trial. Clin Drug Investig 2006;26(6):315-22.
37. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, Tripathy D, Bergström B. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer : long-term follow-up experience. Clin Drug Investig 2006;26(1):43-8.
38. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23(34):8580-7.
39. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol 2008;44(9):857-69.