

Kemik metastazı olan prostat kanserinde klodronat kullanımının ağrı tedavisine etkisi

Emine Özyuvacı*, Aysel Altan**, Cumhuriyet Demir***

SUMMARY

The effects of clodronate for the pain treatment of bone metastasis due to prostate cancer

Hormone refractory prostate cancer is dominated by osseous metastases. Bisphosphonates are able to reduce bone resorption. Sixteen hormone refractory prostate cancer patients with related bone metastases were included in the study. Group A consisted of patients who were not treated with bisphosphonates (n=9) and group B consisted of patients who had received bisphosphonates treatment previously, but not receiving currently (n=7). All patients were treated with the same analgesic medications. Clodronate 400 mg; 1200 mg/day (p.o.) was added to the treatment of the patients in group A. Visual Analogue Scale (VAS) scores, consumptions and side effects of analgesics were recorded by two week intervals. Alkaline phosphatase, creatinine and serum Ca⁺⁺ levels were controlled by 4 week intervals. At the end of the 12th week, the study was ended. In Group A, VAS decreased at the end of the 2nd week but in Group B VAS decreased in the 4th week. VAS decreased 75 % in group A and 65.7 % in group B and the difference was considered statistically significant ($p<0.0001$). Clodronate treatment was stopped in 2 patients because of nausea, 7 patients are still being treated with clodronate. We conclude that bisphosphonates treatment of painful osseous metastasis due to hormone refractory prostate cancer results in significant pain decrease.

Key words: Clodronate, bisphosphonates, prostate cancer, pain

ÖZET

Kemik metastazı olan prostat kanserleri genellikle hormon tedavisine dirençlidir. Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunu azaltabilirler. Çalışmamıza kemik metastazı yapmış hormon dirençli prostat kanseri olan 16 hasta dahil edilmiştir. Grup A (n=9); daha önce bifosfonat tedavisi almamış, grup B (n=7); daha önce bifosfonat tedavisi almış ancak sonlandırılmış hastalardan oluşturuldu. Bütün hastalara benzer analjezik tedavisi yapıldı. Analjezik tedavisine ilave olarak, Grup A'da klodronat 400 mg oral kapsül, 1200 mg/gün olarak başlandı. Vizüel Analog Skala (VAS) ile ağrı, total ilaç tüketimleri ve yan etkiler iki haftalık aralıklarla takip edildi. Alkalen fosfataz, kreatinin ve serum Ca⁺⁺ değerleri 4 haftalık aralıklarla kontrol edildi. Onikinci haftanın sonunda her hasta için çalışma sonlandırıldı ancak hastaların tedavi ve takiplerine devam edildi. Grup A'da VAS değerleri 2. haftanın sonunda, grup B'de ise 4. haftanın sonunda azaldı. VAS'daki bu azalma grup A'da; %75 iken, grup B'de; %65.7 oranında görüldü. Bu azalma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). Klodronat 2 hastada bulantı nedeni ile kesilirken, diğer 7 hasta kullanmaya devam etti. Hormon tedavisine dirençli prostat kanseri tanısı alan ve kemik metastazı bulunan hastalarda, bifosfonat kullanımının ağrıyı anlamlı olarak azalttığı sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Klodronat, bifosfonatlar, prostat kanseri, ağrı

(*) SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Uzm. Dr.

(**) SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Doç. Dr.

(***) SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Onkoloji Kliniği, Uzm. Dr.

Başvuru adresi:

Uzm. Dr. Emine Özyuvacı, Yeşil Belgrad Evleri, B-12 Göktürk Beldesi, 34077 Kemerburgaz, İstanbul
Tel: (0532) 242 50 31 Faks: (0212) 257 80 63 e-posta: ehozyuvaci@bnet.net.tr

(*) SSK Okmeydanı Education Hospital, Department of Anesthesiology, M. D.

(**) SSK Okmeydanı Education Hospital, Department of Anesthesiology, Assoc. Prof., M. D.

(***) SSK Okmeydanı Education Hospital, Department of Anesthesiology, M. D.

Correspondence to:

Emine Ozyuvaci, M. D., SSK Okmeydanı Education Hospital, Department of Anesthesiology, İstanbul, TURKEY
Tel: (+90 532) 242 50 31 Fax: (+90 212) 257 80 63 e-mail: ehozyuvaci@bnet.net.tr

Giriş

Kemik metastazı, daha çok meme, prostat, akciğer, böbrek kanseri ve multipl myelomda görülür ve ilerlemiş kanserlerde morbiditenin en sık nedenidir (Rubens 1998). Erkeklerde en sık prostat, kadınlarda ise en sık meme kanseri kemik metastazı yapar. Metastatik kemik tümörlerinde, kemik resorpsiyonu ve kemik formasyonu arasındaki denge ciddi olarak bozulur. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan hiperkalsemi, kemiğin yapısal olarak zayıflamasına ve kemik metastazı olan kanser hastalarında % 8-30 oranında patolojik fraktürlerin gelişmesine neden olur (Walker ve ark. 2002). Kansere bağlı ağrı, % 15-20 oranında pelvik veya belde lokalize ağrı ile karşımıza çıkar (Banning ve ark. 1991).

Kemik metastazı olan hastalardaki ağrının nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber kemik rezorpsiyonuna bağlı osteoklastik aktivitenin neden olduğu enflamasyon sonucunda kanser hücrelerinden salınan sitokin ve prostaglandinler aracılığıyla oluştuğu varsayılmaktadır (Fulfaro ve ark. 1998).

Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe eden ilaçlardır (Fleisch 1991). Klodronat, pamidronat ve zoledronik asit sırası ile birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon bifosfonatlar olup, birbirlerinden aktivasyondaki farklılıkları ile ayrılırlar.

Bu çalışmada, prostat kanseri tanısı almış, kemik metastazı olan ve kemik ağrısı tanımlayan olgularda, klodronat kullanımının ağrı tedavisine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metot

Ağrı polikliniğine başvuran, prostat kanseri tanısı almış, kemik metastazı veya metastazları bulunan toplam 16 hasta çalışmaya alındı. Çalışma, kör olmayarak, karşılaştırmalı ve prospektif olarak yürütüldü. Hastalara, rutin yapılan ağrı tedavilerinin yanı sıra ilave bir ilaç kullanılarak, mevcut ağrı tedavilerinin daha da iyileştirilebileceği açıklandı ve hastaların sözlü onayları alındı. Her hastaya ayrıntılı ağrı sorgulaması (ağrının yeri, süresi, yayılımı, niteliği) yapıldı. İlk gelişteki ağrı şiddetleri Vizüel Analog Skala (VAS; 0 = ağrı yok, 10 = dayanılmayacak kadar şiddetli ağrı) ile değerlendirilerek kaydedildi. Kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ya da diğer görüntüleme sonuçları ve ilk gelişteki biyokimya ve hemogram değerleri kaydedildi. Daha önce ağrı tedavisi almış olanlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO=DSÖ) basamak tedavisine göre ikinci basamak ağrı tedavisinde olan

hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastadan tedavilerine başlamadan önce, alkalen fosfat (ALP), kreatinin (KR) ve serum kalsiyum (CA) düzeyleri istendi ve bu değerler bazal değer olarak nitelendirildi. Hastaların bu değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, randomize olmadan, daha önceki bifosfonat tedavilerine göre gruplandırılmaları planlandı.

Hastalar; hormon tedavisine dirençli, daha önce bifosfonat tedavisi almamış olanlar grup A (n=7) ve daha önce bifosfonat tedavisi almış ancak sonlandırılmış olanlar grup B (n=9) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların ağrı tedavileri DSÖ'nün basamak önerilerine göre yapıldı. Bütün hastalara birinci basamak ağrı tedavisi uygulandı. Grup A'nın analjezik tedavisine klodronat 1200 mg/gün oral kapsül eklendi. Bu doz, hastaların toleransı, kan kalsiyum düzeylerine göre titre edilerek, 1600-3200 mg/gün olmak üzere artırıldı. Hastaların tedavileri düzenlendikten sonra 2 hafta aralıklarla toplam 4 kez değerlendirmeleri yapıldı. Her kontrolde ağrı dereceleri VAS ile değerlendirilip, analjezik tedavilerinin etki ve yan etkileri belirlenip tedavi basamakları düzenlendi. İlk gelişteki VAS; VAS-1, daha sonrakiler, VAS-2, VAS-3, VAS-4 ve VAS-5 olarak isimlendirildi. Toplam 8 haftalık periyotta 4. haftada ve 8. haftada alkalen fosfat, kreatinin ve serum kalsiyum düzeyleri kaydedildi. İlk gelişteki bu değerler ALP-1, KR-1, CA-1 olarak daha sonraki ölçümler ise ALP-2 ve 3, KR-2 ve 3, CA-2 ve 3 olarak isimlendirildi.

Ortalama 12 haftalık takipten sonra hastaların tedavilerine devam edildi. Ancak hastalar için çalışma sonlandırıldı. İstatistiksel analizler, GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlarda, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki gruptaki toplam 16 erkek hastanın, yaş ortalamaları grup A'da; 63.44 ± 8.82 , grup B'de; 63.86 ± 10.04 olarak bulunup demografik verilerde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Grup A'nın VAS değerlerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Fr: 29.46 $p < 0.0001$). Grup A'da; 3., 4. ve 5. kontrollerdeki VAS'lar, ilk geliş ve 2. kontrole kıyasla istatistiksel

olarak anlamlı düştü (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.0001$) (Tablo 1 ve Şekil 1).

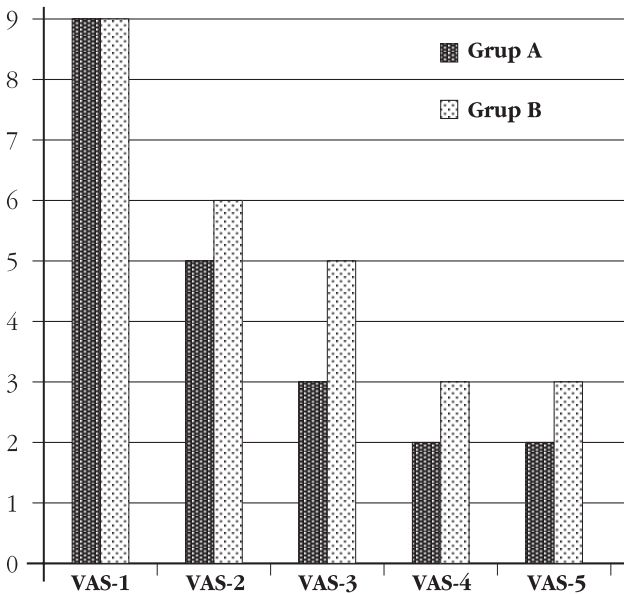
Grup B'nin VAS değerlerinin zaman içindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$). İlk kontrol VAS değerleri ile karşılaştırıldığında 4. ve 5. kontrollerdeki VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düştü (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.0001$).

Her iki grubun karşılaştırmasında ilk geliştiki VAS değerleri arasında fark bulunmaz iken, Grup B'de 2. kontrolde (VAS-2) ve 3. kontrolde (VAS-3), Grup A'ya kıyasla VAS anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak VAS-4 ve VAS-5'de gruplar arasında fark görülmemiştir ($p>0.05$). Hastaların VAS azalmaları genel olarak Grup A'da %75.5, Grup B'de ise %65.7 oranında bulundu. Bu yüzdeler istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0.0001$).

12. haftanın sonunda; Grup A'daki hastalardan 4'ünde analjezik dozu artırılırken, Grup B'de 7 olgunun hepsinde 2. kontrolden sonra opioid türü ve dozunda artışa gerek duyuldu. Hastaların ALP değerleri Tablo 2'de gösterildi. Grup A'da ALP-2 ve ALP-3 arasında anlamlı olarak fark görüldü. Bu gruptaki hastaların son kontrol ALP değerleri birinci ve ikinci değerlere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'deki hastaların ilk geliş ve kontrol değerlerinde fark bulunmadı.

Grupların kreatinin takiplerinde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda fark görülmedi (Tablo 3).

Grup A'da kalsiyum düzeyleri giderek azaldı ve son değer (CA-3) ile ilk kontrol değeri arasında



Şekil 1: Hastaların VAS değerleri.

Tablo 1: Grupların VAS değerleri.

VAS	Grup A	Grup B	p
1	9.56 ± 0.53	9.71 ± 0.49	>0.05
2	5 ± 0.87	6.43 ± 0.53	<0.01
3	2.67 ± 1.50	5 ± 0.82	<0.01
4	2 ± 1.32	3.14 ± 0.90	>0.05
5	2 ± 0.71	3.14 ± 1.21	>0.05
p	<0.0001	<0.0001	

Tablo 2: Grupların alkalen fosfataz (ALP) değerleri.

ALP	Grup A	Grup B	p
1	314.67 ± 84.70	328.86 ± 115.69	>0.05
2	336.89 ± 114.20	293.71 ± 155.30	>0.05
3	232.22 ± 75.41	288.71 ± 166.45	>0.05
p	<0.05	>0.05	

Tablo 3: Grupların kreatinin (KR) değerleri.

KR	Grup A	Grup B	p
1	13.78 ± 5.24	13.43 ± 3.78	>0.05
2	13.89 ± 4.20	14.29 ± 2.75	>0.05
3	14.56 ± 3.61	12.43 ± 1.90	>0.05
p	>0.05	>0.05	

Tablo 4: Grupların kalsiyum (CA) değerleri.

CA	Grup	Grup	p
1	101.22 ± 7.21	84.86 ± 10.53	<0.01
2	95.56 ± 6.13	87.14 ± 6.18	<0.05
3	90.22 ± 5.33	79 ± 9.59	<0.05
p	<0.01	>0.05	

(CA-1) anlamlı fark bulundu ($p<0.01$) (Tablo 4). Grup B ve gruplararası karşılaştırmada ise fark bulunmadı.

Tartışma

Kemik metastazları, erkeklerde prostat ve akciğer kanserinde, kadınlarda ise meme kanserinde sık olarak görülür (Reale ve ark. 2001). Kemiklere olan metastazlar; %69 oranında vertebralarda, %41 oranında pelvik kemiklerinde, %25 oranında femurun proksimalinde, %14 oranında kafatası kemiklerinde, %15 oranında da kostalar, sternum ve proksimal humerusta görülür. Kemik metastazları vital organ tutulumu yapmaz ancak uzun sürede ciddi komplikasyonlara neden olur (patolojik fraktürler, nörolojik sinir basıları gibi). Sonuç

olarak da hastaların yaşam kalitesini bozan klinik tablo oluştururlar (Reale ve ark. 2001).

Kemik metastazı bulunan hastaların % 50'sinde ağrı bulunmaktadır. Bu ağrı çok spesifik olmamakla beraber ilgili bölgede alevlenmeler ile seyreden, etkilediği kemikte fonksiyon bozukluğuna ve hareketle ağrının artmasına neden olan niteliktedir.

Kemik metastazlarında tedavi; radyoterapi, hormon tedavisi, bifosfonatlar ve kalsitonin kullanılması, cerrahi ve kemoterapi ile yapılmaktadır.

Tedavi alternatiflerinden biri olan bifosfonatlar; pirofosfat analogları olup, endojen fosfatların hidrolizine rezistans oluştururlar. Bifosfonatlar, kemikteki hidroksiapatit kristallerine çok kuvvetli olarak bağlanırlar. Osteoklastik elementleri inhibe edip, osteoklastların enzimatik sistemlerini harap ederek etki gösteririler (Lathineen ve ark. 1991). Bifosfonatlar, kemiğin tekrar oluşumunu etkilemekte ve son yapılan çalışmalarda ise direkt olarak tümöre etki ettikleri gösterilmektedir (Walker ve ark. 2002). Özellikle prostat ve meme kanserinde karsinom hücrelerinin kemiğe adezyonunu inhibe etmektedirler (Boissier ve ark. 2000) ve böylece tümör hücrelerinin ekstrasellüler aralığa invazyonunu engellemektedirler (Boissier ve ark. 1997).

Bifosfonatların en yenilerinden biri olan zoledronik asidin, myeloma hücrelerinden IL-6 üretimini inhibe ettiği ve böylece kemik yıkımını azalttığı gösterilmektedir (Derenne ve ark. 1999).

Metastatik kemik ağrısında kullanılan opioidlerin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların tek başlarına etkili olamayacağı, bifosfonatların bu tedaviye eklenmesinin ağrı tedavisinde belirgin başarı sağlayacağı belirtilmektedir (Fulfora ve ark. 1998). Bu görüşü destekleyen diğer bir çalışmada, kanser hastalarında bifosfonat kullanımının genel duruma etkisinin olmadığı ancak kemik metastazına bağlı kemik ağrısında direkt etkili olduğu savunulmaktadır (Body 1997). Klodronat ve pamidronatın, analjezik etkilerinin olduğu, ancak tek başlarında kullanılmayacakları ve analjezik tüketiminde belirgin bir azalma yapmadıkları gösterilmiştir (Robertson ve ark. 1995, Kymala ve ark. 1993). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, bifosfonatların orta dereceli ağrı tedavisine etki gösterdikleri ve palyatif etkilerinin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (Mercadante 1997, Thurlmann ve de-Stoutz 1996).

Bifosfonatların analjezik etkileri yapılan hayvan deneylerinde de gösterilmiştir (Bonebello ve ark. 2001). Zoledronik asidin hiperaljezik aktiviteyi in-

hibe edici etkisi gösterilirken, pamidronat ve klodronatın bu tür etkilerinin olmadığı belirtilmiştir (Walker ve ark. 2002). Böylece nöropatik ağrı tedavisinde zoledronik asidin etkili olabileceği ancak diğer ikisinin etkisinin olamayacağı gösterilmektedir.

Yapılan birçok çalışmada, bifosfonatların kullanımının, ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (Paterson 1997, Hortobagyi ve ark. 1996).

Bifosfonatlar ile yapılan tedavide kalsiyum homeostazisi direkt olarak etkilendiği için, kandaki iyonize kalsiyum düzeyleri ile, alkalin fosfataz ve kreatinin düzeyleri yakından takip edilmelidir (Bishop ve ark. 1999). Bu nedenle biz de çalışmamızda bu üç laboratuvar tetkikini yakından takip etme gereği duyduk. ALP, KR değerlerinin takiplerinde gruplar arası fark görülmez iken, Grup A'da ALP değerinin giderek düştüğü ve bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Yükselme görülmesi klinik olarak anlamlı iken düşmenin anlamlı olmadığına karar verildi. Klodronat kullanılan Grup A ile daha önce bifosfonat tedavisi alan Grup B arasında ilk değer karşılaştırmalarında anlamlı fark görüldü ($p<0.01$). Grup A'daki daha sonra devam eden CA azalmaları beklenen bir tablo idi. Benzer bir çalışmada, hormona dirençli, prostat kanseri tanısı almış, kemik metastazı ve ağrısı olan 85 hastada, klodronat intravenöz olarak kullanılmış ve hastaların % 75'inde ağrı azalmış, % 22'sinde ise tamamen ortadan kalkmıştır (Heidenreich ve ark. 2001). Bu çalışmada da bifosfonatların kullanımının ağrıyı belirgin bir şekilde azalttığı ve analjezik tüketimini de çok azalttığı sonucuna varılmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü diğer bir çalışmada, 311 prostat kanseri ve kemik metastazı tanısı almış hastada, oral klodronat kullanılmış, klinik takiplerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir gerileme olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuca göre klodronat tedavisinin hastaların son dönemlerinde değil, kemik metastazları saptanır saptanmaz başlanmasının daha yararlı olacağı görüşü belirtilmiştir (Dearnaley ve ark. 2003).

Çalışmamızın sonucunda, hasta sayımızın az olmasına rağmen prostat kanseri tanısı almış, kemik metastazı bulunan hastalarda, ağrı tedavisine ilave edilen klodronatın belirgin olarak ağrıyı azalttığını gördük. Bifosfonatların, kemik metastazlarına bağlı ağrısı olan hastalarda, ağrı tedavisi yapılırken adjuvan ajan olarak kullanılmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

- Banning A., Sjogren P., Henriksen H.: Pain cause in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991; 45: 45-48.
- Bishop N. J., Ninkovic M., Alexander G. J., Holmes S. D., Milligan T., Price C., Compston J. E.: Changes in calcium homeostasis in patients undergoing liver transplantation: effects of a single infusion of pamidronate administered pre-operatively. *Clin Sci* 1999; 97: 157-163.
- Bonabello A., Galmozzi M. R., Bruzzese T., Zara G. P.: Analgesic effects of bisphosphonates in mice. *Pain* 2001; 91: 269-275.
- Body J. J.: Clinical research update: zoledronate. *Cancer* 1997; 80: 1699-1701.
- Boissier S., Magnetto S., Frappart L., Cuzin B., Ebetino F. H., Delmas PD., Clezardin P.: Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997; 57: 3890-3894.
- Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Magnetto S., Ebetino F. H., Colombel M., Delmas P., Delaisse J. M., Clezardin P.: Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-2954.
- Deamaley D. P., Sydes M. R., Mason M. D., Stott M., Powell C. S., Robinson A. C., Thompson PM., Moffat LE., Naylor SL., Parmar MK.; Mrc Pr05 Collaborators.: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PRO5 Trial). *Natl Cancer Inst* 2003; 17: 1300-1311.
- Derenme S., Amiot M., Barille S., Collotte M., Robillard N., Berthaud P., Harousseau J. L., Bataille R. : Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2048-2056.
- Fleisch H.: Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour induced hypercalcaemic and metastatic bone disease: *Drugs* 1991; 42: 919-944.
- Fulfaro F., Casuccio A., Ticozzi C., Ripamonti C.: The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157-169.
- Heidenreich A., Hofmann R., Engelmann U. H.: The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 136-140.
- Hortobagyi G. N., Theriault R. L., Porter L.: Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791.
- Kymala T., Tamella T., Ristelli R.: Evaluation of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the finish prostate cancer group. *Eur J Cancer* 1993; 29 A : 821-825.
- Lathineen R., Jaakso M.: Randomized placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1991; 340: 1049-1052.
- Mercadante S.: Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1-18.
- Paterson A. H. G.: Should bisphosphonates be standard therapy for bone pain? *Support Care Cancer* 1997; 5: 200-204.
- Reale C., Turkiewicz A. M., Reale C. A.: Antalgic treatment of pain associated with bone metastases. *Critical Reviews in Oncology /Hematology* 2001; 37: 1-11.
- Robertson A. G., Reed N. S., Raltson S. H.: Effect of oral clodronate on bone pain: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2427-2430.
- Rubens D.: Bone metastases-the clinical problem. *Eur J Cancer* 1998; 34:210-213.
- Thurlimann B., de-Stoutz N. D.: Causes and treatment of bone pain of malignant origin. *Drugs* 1996; 51: 383-398.
- Walker K., Medhurst S. J., Kidd B. L., Glatt M., Bowes M., Patel S., McNair K., Kesingland A., Gren J., Chan O., Fox AJ., Urban L. A.: Disease modifying and anti-nociceptive effects of the bisphosphonate, zoledronic acid in a model of bone cancer pain. *Pain* 2002; 100: 219-229.