

# Metastatik Meme Kanserinde Zoledronik Asit Tedavisinin Önemli Bir Yan Etkisi: Renal Yetmezlik

Kezban Nur Pilancı<sup>1</sup>, Gül Alço<sup>2</sup>, Çetin Ordu<sup>3</sup>, Rümeyza Çiftçi<sup>4</sup>, Zeynep Erdoğan İyigün<sup>5</sup>, Filiz Çelebi<sup>6</sup>, Ülkühan İner Köksal<sup>3</sup>, Dauren Sarsenov<sup>7</sup>, Serkan İlgün<sup>8</sup>, Filiz Ağaçayak<sup>6</sup>, Vahit Özmen<sup>9</sup>

## ÖZET:

Metastatik meme kanserinde zoledronik asit tedavisinin önemli bir yan etkisi: Renal yetmezlik

**Amaç:** Kemik metastazı gelişen meme kanserli hastalarda kemiğe bağlı olay (SRE) gelişimini azalttığı bilinen zoledronik asitin (ZA) en önemli yan etkilerinden biri renal yetmezlik gelişimidir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, bu yan etkinin sıklığını ve gelişimini etkileyen risk faktörlerini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Florence Nightingale Çalışma Grubu arşivinde yer alan ve Mart 2006-Aralık 2013 tarihleri arasında ZA tedavisi verilen kemik metastazlı 97 meme kanseri hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Renal yetmezlik değerlendirmesi için, serum kreatinin seviyesi her tedavi öncesi ölçülüp, başlangıç ve en yüksek kreatinin değerleri alınarak, Crockcroft-Gault formülüne göre kreatinin klirensi hesaplanmıştır. Hastaların yaşı, ZA kullanım süresi, ZA infüzyon sayısı, eşzamanlı antikanser tedaviler, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç kullanımı, diabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Ortalama hasta yaşı 54±10 yıl ve ortalama ZA kullanımı süresi 37±18 ay olarak bulundu. Başlangıç kreatinin değeri tüm hastalarda 1.4 mg/dL'nin altında idi. 22 hastamızda (%23) kreatinin değerinde 0.5 mg/dL'nin üzerinde artış olup, kreatinin klirensinde düşüş saptanmış ve renal toksisite olarak değerlendirilmiştir. İki hastamızda kreatinin klirensi <30 ml/min. düşmüş ve 1 hastamızda diyaliz ihtiyacı olmuştur. Renal yetmezlik gelişimi için tek bağımsız risk faktörü ileri yaş (60≤) olarak saptanmıştır (p=0.017).

**Sonuç:** Sonuç olarak, metastatik meme kanserli hastalarda ZA kullanımı sırasında karşılaşılabilecek en önemli sorunlardan biri renal yetmezliktir. Bu riski azaltmanın en önemli yolu her tedavi öncesi serum kreatinin kontrolü ve özellikle ileri yaş hasta grubunda hidrasyona dikkat etmektir.

**Anahtar kelimeler:** Metastatik meme kanseri, renal yetmezlik, zoledronik asit

## ABSTRACT:

Important side effect of zoledronic acid treatment in metastatic breast cancer: renal failure

**Objective:** Renal failure is one of the most prominent adverse effect of the zoledronic acid (ZA) which is well known to decrease the skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients developing bone metastasis. In this particular study, our object was to evaluate the incidence of this side effect and the risk factors leading to the development of renal failure.

**Material and Method:** A total of 97 patients who underwent ZA treatment for breast cancer with bone metastasis in our institute between March 2006 and December 2013 were evaluated. For the assesment of renal failure, serum creatinine levels were obtained before the treatment. Preliminary and the highest levels of creatinine levels during the treatment were used in calculation of creatinine clearance according to the Crockcroft-Gault formula. The age of the patients, the number ZA treatment periods, number of the infusions, the simultaneous anti-cancer treatments, non-steroidal anti-inflammatory drug use, diabetes mellitus and presence of hypertension were recorded.

**Results:** The mean age of the patients was 54±10 years and the treatment period of ZA was 37±18 months. In all of the patients participated in this study the preliminary creatinine levels were under 1.4 mg/dL. In 22 of our patients (23%) creatinine levels increased more than 0.5 mg/dL, besides creatinine clearance were found out to be decreased both of which were pointing out the renal toxicity. In two patients creatinine clearance was under 30 ml/min. and one of the patients has undergone renal dialysis. The only independent risk factor underlined was the advanced age (60 years ≤) (p=0.017).

**Conclusion:** As a conclusion breast cancer patients with bone metastasis undergoing ZA treatment are prone to the development of renal failure. In order to avoid this particular risk of developing renal failure, serum creatinine levels should strictly be monitored before the treatment and meticulous attention to the hydration should be given during the treatment especially in patients with advanced age.

**Keywords:** Metastatic breast cancer, renal failure, zoledronic acid

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(3):205-9



<sup>1</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>2</sup>Florence Nightingale Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>4</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>5</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, İstanbul - Türkiye

<sup>6</sup>Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>7</sup>Florence Nightingale Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>8</sup>Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

<sup>9</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Kezban Nur Pilancı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail: kezbannurgunes@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 23 Mart 2016 / March 23, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Nisan 2016 / April 12, 2016

## GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserlerdendir ve en sık metastaz yerlerinden biri kemiktir (1). Kemik metastazına bağlı komplikasyonları önlemede en etkili tedavi seçeneği bisfosfonatlardır (BP) (2). BP'lar, osteoklastları inhibe ederek malign osteolizisi önlerler ve kemik yapısını korurlar (3). Kullanımına bağlı yan etkilerden başlıcaları; ateş, miyalji, artralji, bulantı, kusma gibi akut sistemik inflamatuvar reaksiyon bulguları, elektrolit bozuklukları (kalsiyum, magnezyum, fosfor), okuler komplikasyonlar ve çene osteonekrozudur (4). Klinik kullanımı kısıtlayan en önemli yan etkilerden biri ise renal yetmezliktir (4).

BP'ların indüklediği renal toksite, BP ve kalsiyum kompleksinin böbrekte çökmesi ve akut tubuler nekroz gelişimi ile olur (5). Hepsi renal hasar oluşturabilmelerine rağmen, toksite potansiyelleri farklıdır. BP tipi, infüzyon hızı, verilme yolu (oral / iv), toplam infüzyon sayısı toksiteyi etkileyebilir (6). Aynı zamanda hastanın yaşı, böbrek ilişkili komorbid hastalıklar (diyabet, hipertansiyon vs.), nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, eş zamanlı nefrotoksik kemoterapi de renal toksite için önemli risk faktörleridir (7,8).

Zoledronik asit (ZA) en çok renal toksite oluşturan BP' lardandır. Ancak, aynı zamanda başta pamidronat olmak üzere diğer BP'larla karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda iskelet sistemine ait olayları azaltmada en etkili moleküldür (2). Yapılan çalışmalarda ZA tedavisi gören hastalarda, renal yetmezlik oranı %8.8-15.2 arasında bulunmuştur (2,9). Renal yetmezlik, nadiren de olsa bazı hastalarda diyaliz ihtiyacı veya ölümle sonuçlanabilmektedir. Kreatinin klirensi (CrCl) < 30 ml/min ise veya kreatinin değeri 3 mg/dL üzerinde ise tedavi verilmesi önerilmemektedir (10).

Bizim bu çalışmadaki amacımız, kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda ZA kullanımının renal fonksiyonlar üzerine etkisini ve kullanımını kısıtlayabilecek risk faktörlerini tanımlamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada Florence Nightingale Meme Çalışma Grubu Arşivi' nde bulunan hastalara ait dos-

yalar incelenerek Mart 2006 - Aralık 2013 tarihleri arasında ZA tedavisi almış ve en az 12 ay takibi yapılabilmemiş 18 yaş üzeri kemik metastazlı meme kanseri hastalarının kayıtları incelenmiştir. Toplam 97 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, NSAİİ kullanımı, hipertansiyon ve diyabet öyküsü, eş zamanlı kemoterapi, hormonoterapi ve trastuzumab kullanımları, ZA kullanım süresi ve siklus sayısı kaydedilmiştir. Kemik metastazı tanısı direkt grafi, kemik sintigrafisi veya Positron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gibi radyolojik yöntemlerle konulmuştur. Standart tedavi, 3-4 haftada bir 4 mg intravenöz ZA tedavisidir (150 cc serum fizyolojik içinde, 15 dakikada). ZA infüzyon süresi 15 dakikadan az olmamalıdır (11). ZA kullanım süresi, başlangıç ile son infüzyon arasındaki süre olarak alınmıştır.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için ilk tedavi öncesi serum kreatinin(Scr) değerinde bakılmış, bu işlem her tedavi öncesi tekrarlanmıştır. Bütün hastaların başlangıç Scr değeri <1.4 mg/dL'dir. Scr değerinin ZA tedavisine başlamadan önceki ve tedavi sırasındaki en yüksek değeri değerlendirmeye alınmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve Scr değerinde değişiklikler renal yetmezliği değerlendirmek için kullanılır. Scr değerinde 0.5 mg/dl'den fazla artış ya da GFR'de bazala değere göre %25'den fazla düşme renal yetmezlik olarak değerlendirilmiştir (2,12). Cockcroft-Gault formülüne göre CrCl hesaplanmış ve ≤60 ml/min. olan hastalar gruplandırılmıştır (13). Bu çalışma için Bilim Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, ortanca, sayı, yüzde ) yanı sıra renal yetmezlik gelişimi ile hasta ve hastalık özellikleri arasındaki niteliksel karşılaştırmalar için Ki-Kare (Fisher's Exact Test) testi uygulanırken; niceliksel karşılaştırmalarda normal dağılım değişkenler için student t test; normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney-U test kullanıldı. Renal yetmezlik gelişimi ile ilişkili bağımsız parametrelerin belirlenmesinde ise Multiple Lojistik Regresyon (Forward Stepwise) modeli kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Hastaların median yaşı 55 (aralık, 33-74 yaş), ortalama ZA kullanım süresi 36 ay (aralık, 13-87 ay), ortalama ZA infüzyon sayısı 32 (aralık, 10-73) olarak bulundu (Tablo-1). 22 hastada (% 23) renal toksisite gelişti. Bu hastaların ortalama yaşı 62'di (aralık, 42-74 yaş). Ortalama ZA kullanım süresi 36 ay (aralık, 17-87 ay), ortalama ZA infüzyon sayısı 29'du (aralık, 15-73) (Tablo-1). Renal yetmezlik gelişen grupta yaş ortalaması, gelişmeyen gruba göre daha yüksekti ( $p<0.001$ ). ZA kullanım süresi ve infüzyon sayısı ile renal yetmezlik gelişimi arasında herhangi bir ilişki görülmedi (Tablo-1).

Renal yetmezlik gelişen 22 hastanın 15'inde (%68) en az bir seri kemoterapi, 20'sinde (%91) aromataz inhibitörü, 5'inde (%23) trastuzumab tedavisi mevcuttu. Renal toksisite gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında aromataz inhibitörü kullananlarda renal yetmezlik gelişimi oranı daha yüksekti ( $p=0.012$ ). Ancak, çok değişkenli analiz yapıldığın-

da bu anlamlılık kaybolmuştur. Aromataz inhibitörü kullanılan hastalar postmenopozaldır ve dolayısıyla ileri yaştır. Yani tek değişkenli analizde aromataz inhibitörü kullanımı ile renal yetmezlik gelişimi arasındaki ilişki ileri yaş hasta grubu olması ile ilişkili olabilir. Diyabet ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıklar ve NSAİİ kullanımı ile de renal yetmezlik arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo-2).

ZA tedavisine başlamadan önce yapılan ölçümlerde tüm hastaların Scr değeri 1.4 mg/dL'nin altında idi. Tedavi seyrinde 7 (%7) hastanın CrCl 50-60 ml/min. arasına ve 13 hastanın (%14) ise 30-49 ml/min. arasına geriledi. Bu hastalarda doz azaltımı yapıldı. 2 hastada (%2) kreatinin klirensi  $<30$  ml/min. düştü. Doz azaltımı ya da tedaviye ara verilmesi sonrası renal yetmezlik gelişen hastaların Scr değeri normal değerlere döndü ancak 1 hastada diyaliz ihtiyacı ortaya çıktı.

ZA tedavisi uygulanan metastatik meme kanserli hasta grubumuzda çok değişkenli analiz yapıldığın-

**Tablo-1: Renal Yetmezlik ve Zoledronik asit infüzyonu**

	Toplam	Renal Y. Yok	Renal Y. Var	p değeri
<b>Yaş (yıl)</b>				
Ort.±s.s.	54±10	52±9	61±10	0.001*
Median (min-mak)	55 (33-74)	52 (33-70)	62 (42-74)	
<b>Zoledronik Asit infüzyon Sayısı</b>				
Ort.±s.s.	35±16	34.1±15	36±18.9	0.205
Median (min-mak)	32 (10-73)	32 (10-67)	29 (15-73)	
<b>Zoledronik Asit Süresi (ay)</b>				
Ort.±s.s.	37±18	35.9±17	41.5±21.3	0.529
Median (min-mak)	36 (12-87)	36 (12-82)	36 (17-87)	

\*Student t test, Renal Y.: Renal Yetmezlik, Ort.: Ortalama, Min.: Minimum, Mak.: Maksimum, s.s: Standart sapma

**Tablo-2: Renal yetmezlik gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması**

	Toplam	Renal Y. Yok	Renal Y. Var	p değeri
<b>Yaş</b>				
<60 n (%)	63 (67)	53 (71)	10 (45)	0.029*
≥60 n (%)	34 (36)	22 (29)	12 (55)	
<b>DM varlığı, n (%)</b>	18 (19)	12 (16)	6 (27)	0.232
<b>HT varlığı, n (%)</b>	81 (86)	61 (81)	20 (91)	0.237
<b>AI kullanımı, n (%)</b>	67 (71)	47 (63)	20 (91)	0.012*
<b>KT alma, n (%)</b>	72 (77)	57 (76)	15 (68)	0.461
<b>Trastuzumab kullanımı, n (%)</b>	31 (33)	26 (35)	5 (23)	0.291
<b>NSAİİ kullanımı n (%)</b>	79 (84)	60 (80)	19 (86)	0.500

Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test (Fischer test),  $p<0.05$ , DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AI: Aromataz İnhibitörü, KT: Kemoterapi, Renal Y.: Renal Yetmezlik

da renal yetmezlik gelişimi için tek bağımsız risk faktörü yaş olarak bulunmuştur. 60 yaş ve üstü hasta grubunda renal yetmezlik gelişimi anlamlı olarak daha yüksektir ( $p=0.017$ ).

## TARTIŞMA

Kemik metastazının tüm metastatik meme kanserli hastalarda görülme sıklığı %65-75'dir (14). Patolojik kırık, spinal kord kompresyonu, malign hiperkalsemi, cerrahi, palyatif radyoterapi ya da kuvvetli narkotik grubu aneljezik kullanımı gerektiren kemik ağrısı gibi iskelet ilişkili olaylar (SRE) kemik metastazına bağlı gelişir ve hızlı bir şekilde tedavi gerektirir (15). Günümüzde bu riske karşı hastaların engel durumları olmadığı sürece BP'lar standart bir tedavi olarak önerilmektedir (16). BP'ların kullanımı ile iskelet komplikasyonları ve ağrı azalır, hayat kalitesi artar ve en önemlisi dramatik bir şekilde yaşam uzar (17). Ancak, tedavi esnasında gelişebilecek komplikasyonlara karşı çok dikkatli olunmalıdır. Tedaviyi engelleyen en önemli komplikasyonlardan biri renal yetmezliktir. BP kullanımına bağlı gelişen renal yetmezlikli hastaların böbrek patolojileri tipik olarak akut tubuler nekrozdur (18). Bizim çalışmamızda, kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda kullanılan ZA tedavisine bağlı gelişebilecek renal fonksiyon bozukluğunun insidansı, risk faktörleri ve yönetimi incelenmiştir.

ZA uygun dozda ve uygun sürede verildiğinde renal komplikasyon oranı düşüktür (19). Rosen ve arkadaşlarının yapmış olduğu ZA'in 4 mg ve 8 mg dozlarını karşılaştırdıklarında çalışmada 8 mg verildiğinde renal toksisite oranı 4 mg'a göre daha yüksektir. 4 mg ZA verilen hastalarda ise %14.3 oranında renal fonksiyon bozukluğu görülürken, infüzyon süresi 15 dakikaya çıkarıldığında bu oran %10.7'ye düşmüştür. 4 mg ZA 15 dakika sürede veildiğinde toksisite insidansının azaldığı görülmektedir (2). Ancak, uygun doz ve sürede verilse bile klinik çalışmalarda dializ gerekliliği ya da ölümlerle sonuçlanabilen renal yetmezlik vakaları bildirilmiştir (7). Oh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ZA alan prostat kanserli hasta grubunda Scr artışına göre renal yetmezlik gelişim oranı %23.8 (29 hasta) olup, tedavi kesildikten ya da doz modifikasyonu yapıldıktan son-

ra 2 hastanın Scr değerleri normal değerlerine dönmemiştir (20). Bizim çalışmamızda ise Scr'nin en yüksek olduğu değere göre hesaplanan CrCl <60 olan hasta oranı %23 (22 hasta) tür ve 21 hastanın Scr değeri normale dönerken, 1 hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olmuştur. Oh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gelişen renal toksisite ile ileri yaş, komorbid hastalıklar (diyabet, hipertansiyon) ve daha öncesinde pamidronat kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda da daha öncesinde başka bir BP kullanımı olmazken Oh ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ileri yaş, renal yetmezlik gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p=0.017$ ).

Mcdermott ve arkadaşlarının kemik metastazlı solid kanser ve miyelom hastalarında ZA'in renal fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdığı çalışmada %9.4 hastada renal toksisite gelişmiştir (21). Çok değişkenli analizde, renal toksisite gelişimini predikte eden faktörler hasta yaşı (50 yaş üzeri hastalarda daha sık,  $p=0.046$ ), hastanın primer hastalığının miyelom ya da böbrek hücreli karsinom olması, kümülatif ZA dozu ve eş zamanlı NSAİİ tedavisi ya da cisplatin temelli kemoterapi olarak bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda ise eşzamanlı aromataz inhibitörü kullanımı ile renal yetmezlik arasında anlamlı ilişki saptanmışken, çok değişkenli analizde bu anlamlılık kaybolmuştur. Diğer eşzamanlı anti-kanser tedaviler, aneljezikler ve ZA infüzyon sayısı ve uygulama süresi ile de renal yetmezlik gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, BP'ların yaşlılarda kullanımı ile ilgili bir sınırlama yoktur. Uluslararası geriatric onkoloji topluluğu, yaşlı hastalarda BP kullanımı ile ilgili her hasta için kreatinin klirensinin takip edilmesini (Scr değeri yaşlılarda yanıltıcı olabilir) ve sıklıkla dehidrate olan bu hasta grubunda hidrasyonun yeterli yapılmasını önermektedir (22). Bizim çalışmamızda her ne kadar anlamlı bir sonuç yakalanmamış olsa da ZA kullanımı ile eşzamanlı nefrotoksik kemoterapi ve NSAİİ kullanımında da dikkatli olunmalıdır (23).

Çalışmamızda, ZA kullanılan metastatik meme kanserli hastalarda renal yetmezlik gelişimi için muhtemel risk faktörlerini değerlendirdik. ve bu komplikasyonların yönetiminde gelecek çalışmalara ışık tutmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165-76. [CrossRef]
2. 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: 1735-44. [CrossRef]
3. Green JR. Bisphosphonates: Preclinical review. *Oncologist* 2004; 9(Suppl 4): 3-13. [CrossRef]
4. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897-907. [CrossRef]
5. Pfister T, Atzpodiën E, Bauss F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 2003; 191: 159-67. [CrossRef]
6. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 1385-93. [CrossRef]
7. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676-9. [CrossRef]
8. Mazj S, Lichtman SM. Renal dysfunction associated with bisphosphonate use: retrospective analysis of 293 patients with respect to age and other clinical characteristics. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22(Suppl 14): 8039
9. Johnson KB, Gable P, Kaime EM, Luiken G, Castillos T, Hu J. Significant deterioration in renal function with the new bisphosphonate, zoledronic acid. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 738 (Abstr 2968).
10. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R et al. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 2005; 10: 842-8. [CrossRef]
11. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.
12. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005; 10: 52-62. [CrossRef]
13. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1017-9. [CrossRef]
14. Coleman RE: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243-9. [CrossRef]
15. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 579-84. [CrossRef]
16. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57. [CrossRef]
17. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-91. [CrossRef]
18. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281-9. [CrossRef]
19. Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* 2008; 98: 1736-40. [CrossRef]
20. Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, Evan C, Tormey LK, Daskivich T, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109: 1090-6. [CrossRef]
21. McDermott RS, Kloth DD, Wang H, Hudes GR, Langer CJ. Impact of zoledronic acid on renal function in patients with cancer: Clinical significance and development of a predictive model. *J Support Oncol* 2006; 4: 524-9.
22. Body JJ, Coleman R, Clezardin P, Ripamonti C, Rizzoli R, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer* 2007; 43: 852-8. [CrossRef]
23. Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *The Oncologist* 2005; 10(Suppl 1): 19-24. [CrossRef]