

Malign Hastalıklarda Bisfosfonatların Rolü

*Süleyman Alıcı, **Saliha Çekici

Özet:

Bisfosfonatlar pirofosfat analoglarıdır. Kemik "remodeling"inin aktif olduğu alanlarda kemiğe bağlanırlar. Klinikte hızlı kemik "turnover"ı ve osteolitik aktivitenin arttığı durumlarda faydalıdır. Bu klinik çerçevede kemik Paget hastalığı, çeşitli klinik nedenlere bağlı osteoporoz ve malign kemik hastalıkları yer alır. Kanser hastalarında, osteolizin bisfosfonatlar ile inhibisyonunun maligniteye sekonder hiperkalsemi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kanser ile ilişkili iskelet sistemine ait morbidite, kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve radyoterapi ihtiyacını geciktirme veya önlemede de etkilidirler. Kemik metastazlarının bisfosfonatlar ile önlenemediğini destekleyen hayvan modelleri primer kanserlerde bisfosfonat kullanımı için preklinik referanslar olmuştur. Bu klinik çalışmaların başarısı yeni ve daha güçlü bisfosfonatların geliştirilmesi için olduğu kadar, kemik metastazlarının patogenezi üzerine yeni araştırmalar yapılması için de güçlü atılımlar sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: Bisfosfonatlar, meme kanseri, kemik metastazı

Kanser hastası bakımında pek çok ilerlemeler olmuştur. Bu ilerlemeler yapılmış olan çalışmaların gerçek birer başarısıdır. Kemoterapinin sık bir yan etkisi olan kusmalara yönelik yapılmış nörofarmakolojik çalışmalar daha güçlü antiemetikleri beraberinde getirmişlerdir (1,2). G-CSF, GM-CSF gibi koloni stimüle edici faktörler ve eritropoetin kullanımı sitotoksik tedavi sonrası daha çabuk hematolojik yenilenmeyi sağladığı gibi bazı klinik durumlarda da daha yoğun terapiye izin vermişlerdir (3-13). Kanser bakımında bisfosfonatların üstlendiği kapsamlı rol bu gelişmelerle paraleldir. Bisfosfonatlar; maligniteye sekonder hiperkalsemi tedavisinden meme kanserinin adjuvan tedavisine, standarda ek olarak uygulanan kemik metastazını engellemeyi veya geciktirmeyi amaçlayan tedaviye kadar uzanan yolu katetmişlerdir. Ayrıca, bisfosfonatlar üzerine yapılan çalışmalar, kemikteki metastatik süreci açıklamaya yönelik araştırmalar için bir temel oluşturmuştur.

Bisfosfonatlar; pirofosfat analoglarıdır. Ana iskelette oksijenin yerini karbonun alması bisfosfonatları endojen hidrolize dirençli kılmıştır.

Fleisch ve ark. bisfosfonatların invitro ve invivo etkilerini ilk kez 1968 yılında yayınlamışlardır (14). Bisfosfonatlardaki farklılık ve çeşitlilik, bisfosfonat yapısında yeralan merkezdeki karbon ile ilişkili yan zincirdeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bisfosfonatların kalsiyuma güçlü afiniteleri vardır.

Kemiğe Etkileri

Bisfosfonatlar invitro ve invivo olarak kemik resorpsiyonunu inhibe ederler. Hayvan model sistemlerinde bisfosfonatların kırıkta ve kemik yıkımını önlediği gösterilmiştir. Bisfosfonatların retinoidlere, vitamin D'ye ve parathormona (PTH) bağlı gelişen kemik yıkımını engellediği bildirilmiştir (15,16). Bisfosfonatlar ile deneysel olarak oluşturulan tümör ile ilişkili hiperkalsemi de olduğu gibi osteoporoz gelişmesi de yavaşlatılabilmektedir (17,18).

Etki Mekanizması

Bisfosfonatların asıl etkisi osteoklast fonksiyonlarının inhibisyonu olmaktadır. Diğer spesifik mekanizmalar ise osteoklastlar tarafından haraplanmış dokudaki anatomik değişikliği, asit üretiminde ve lizozomal enzim prodüksiyonunda azalmayı, osteoklast hücrelerinin proliferasyonundaki inhibisyonu ve monosit-makrofaj göçünün inhibisyonunu içermektedir (19). Bisfosfonat uygulamasından sonra osteoklast sayısında bariz düşme görülmesi direkt toksisite ve apoptosizi de akla getirmektedir (20).

Farmakokinetikleri

Bisfosfonatlar oral olarak alındıklarında emilimleri zayıftır (%10) ve oral biyoyararlanımları %1'den azdır. Oral dozun artırılması ise sıklıkla bulantı ve kusmanın öncülük ettiği gastrointestinal sistem toksisitesi ile sonuçlanır (21-22). Dolaşımdaki

*Yrd. Doç. Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD,

Arş. Görv. Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Van.

Yazışma Adresi: Dr. Süleyman ALICI

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, VAN

Tablo 1 : Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde bisfosfonatların kullanım dozları

Etidronat	5-7.5 mg/kg/gün iv, 3-5 gün
Clodronat	1500 mg /24 saat, iv 300 mg iv/gün, 2-3 gün
Pamidronat	15-30 mg iv /gün (normal kalsiyum düzeyi sağlanana kadar) 60-90 mg iv /4 saat
Zoledronat	4-8 mg iv/15 dakika

iv, intravenöz

bisfosfonatların yarı ömrü 2 saatten daha azdır (22,23). Bisfosfonatlar, kemik "remodeling"inin aktif olduğu veya osteoklast aktivitesinin yüksek olduğu yerlerde toplanırlar. Kemikte uzun süre kalırlar ve ilk bağlandıkları kemik dokusundan yalnız "turnover" ile salınırlar (24). Tahmini olarak kemikteki yarı ömrü bir yıldır.

Klinik Kullanımları

Bisfosfonatlar malign hastalarda hiperkalsemi, kemik metastazlı hastalarda ağrı ve iskelet sistemine ait mobiditeyi azaltmak için kullanıldığı gibi, paget hastalığı ve osteoporoz tedavisinde de endikasyonu vardır. Klinikte bisfosfonatlar en sık olarak primer kanserlerde metastaz taraması için yapılan radyonüklid kemik sintigrafisinde kullanılırlar. Metastatik alanlardaki osteolisis ile ilişkili artmış osteoblastik aktivite, aktif hastalıklı alanlarda ilaç tutulumunun artmasını sağlar.

Bisfosfonatlar ve Kanserler

Maligniteye Sekonder Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, kanserli hastalarda en çok görülen ve yaşamı tehdit eden metabolik komplikasyondur. Kanserle ilişkili hiperkalsemi, bisfosfonatların klinik etkinliğinin ilk gösterildiği alandır. Randomize kontrollü çalışmalarda etidronat, klodronat ve pamidronat ile tedavi edilen hastalarda %40-%100 oranında normokalseminin sağlandığı gösterilmiştir. Uygulama şeması ve dozlardaki değişiklikler ilacın etkinliğini değiştirmiştir. Klodronat ve etidronatın oral alındığında kısmen yararlı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bulantı, kusma gibi hiperkalsemi ile ilişkili gastrointestinal semptomların bisfosfonatların oral absorpsiyonunu zayıflatması ve doza bağımlı gastrointestinal toksisite, intravenöz (iv) kullanım için tercih nedeni olmuşlardır. Hiperkalsemi tedavisinde oral bisfosfonatların yeri yoktur. Pamidronat, alendronat ve ibandronat gibi antiosteoklast güçleri daha fazla olan yeni ajanlar doz-yanıt ilişkisi göstermektedirler. Örneğin; Thiebaud ve ark. pamidronatın tek iv dozunun normokalsemi sağlamada etkin olduğunu

göstermişlerdir (25). Nusbaum ve ark. pamidronatın 30, 60, 90 mg. lık dozları ile yaptıkları randomize, doz karşılaştırmalı çalışmada artmış dozla birlikte etkide de artış göstermişlerdir (26).

Pamidronat için farklı uygulama şemaları denenmiştir. Dört saatlik infüzyonun; yirmi dört saatlik infüzyon kadar güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir(27). Tek bir infüzyonun günlük multipl infüzyonlar kadar etkili olduğu görülmüş ve osteolitik metastaz çalışmalarında 2 saatlik infüzyon şeması kullanılmıştır (28). Alendronatın 2 saatlik infüzyonu hiperkalsemi için 24 saatlik infüzyon kadar etkindir. Son zamanlarda Body ve ark. tarafından yayınlanan makalede yeni bir ajan olan zoledronatın pamidronattan 100 ila 800 kat daha "potent" olduğu ve iv. olarak 5 dakika kadar kısa bir sürede verilebileceği belirtilmiştir (30). Zoledronatın bir faz-I çalışmada hiperkalsemi tedavisinde %90-100 etkili olduğu gösterilmiştir.

Etidronat, klodronat ve pamidronatın yaygın kullanılan şema ve dozları Tablo 1 de gösterilmiştir. Amerika'da pratik olarak kullanım kolaylığı, güvenlik ve etkinliği nedeni ile en sık kullanılan ajan pamidronattır. Etidronatın hiperkalsemi tedavisinde etkinliği çok düşüktür ve bu nedenle kullanımı önerilmez. Klodronat Avrupa'da daha çok tercih edilen ajandır.

Kemik Metastazları

Pek çok kanserde kemik metastazları sık görülen bir komplikasyondur. Bir kez geliştiğinde, kemik "remodeling" ünitesindeki ayrışma ve osteolitik aktivitedeki artış nedeni ile kemik bütünlüğü tehdit altına girebilir. Osteoklast aktivasyonundan paratiroid hormon-ilişkili peptid (PTHrP) gibi tümörden kaynaklanan ürünler ve interlökin-6 veya kemikteki osteolitik süreç sonucu ortaya çıkan ve buradan kaynaklanan sitokinler sorumlu olabilir (31-33).

Osteoliz kemik ağrısı, patolojik kırıklar, sinir kökü veya spinal kord basısı gibi iyi bilinen klinik tablolara yol açabilir. Bunlar da hastanın performans durumu ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Bisfosfonatlar ile tedavi edilmiş kemik metastazlı hastalarda iskelet ile

ilişkili morbidite yapıcı olaylarda azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Klodronat ve pamidronat her ikisi de solid ve hematolojik malignitelerde oral veya iv uygulama ile değerlendirilmiştir (meme kanseri, multipl myeloma).

Meme Kanseri

Elomaa ve ark. oral klodronat ile yaptıkları bir çalışmada meme kanseri olup osteolitik metastaza sahip 34 hastada uzun süreli oral klodronat tedavisi ile kırık riskinde, kemik ağrısında ve hiperkalsemiye azalma olduğunu bildirmişlerdir (34). Paterson ve ark. "placebo" kontrollü bir randomize çalışmada meme kanseri nedeni ile osteolitik metastaza sahip 173 hastada 1600 mg/gün oral klodronatı ek tedavi olarak kullanmışlardır. Hastalarda kırık riski, palyatif radyoterapi ihtiyacı, kemik ağrısı ve hiperkalseminin azaldığı görülmüştür (35). Elomaa ve ark. nın yaptıkları çalışmada; klodronat ile tedavi almış hastalarda sağkalım avantajı bildirilirken, Paterson ve ark. nın yaptığı daha geniş kapsamlı çalışmada ise sağkalım avantajı saptanmamıştır.

Pamidronatın iskelet ile alakalı olaylardaki etkileri oral ve iv. kullanımı yönünden randomize çalışmalar ile değerlendirilmiştir. Yüzotuzbir hastayı kapsayan bir çalışmada 70 hasta günlük 300 mg. oral pamidronat ile tedavi edilmiş ve hiperkalsemi, kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve kemiğe radyasyon gereksinimini ile iskelet morbiditesinde %50 azalma sağlanmıştır (49).

Bir izlemin uzun dönem sonuçlarını içeren orjinal bir raporda pamidronat ile tedavi edilmiş hastalarda hiperkalsemiye %65, kemik ağrısında %30 ve olası kırıklarda %50 azalma olduğu gösterilmiştir. Sağkalım üzerine etki gözlenmemiştir. İntravenöz pamidronat kullanımı randomize, "placebo" kontrollü birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 3-4 haftada bir uygulanan meme kanserinin standart kemoterapi veya hormonoterapisine ek olarak 45-60 veya 90 mg pamidronat uygulanmıştır. Conte ve ark. özellikle pamidronat alan hastalarda kemik ağrısındaki belirgin azalma kadar kemikteki hastalığın progresyon zamanında da bir gecikme olduğunu saptamışlardır.

Dörtüzbir meme kanserli, kemik metastazı da olan hastada sistemik tedaviye ek olarak pamidronat ve "placebo" ile yapılmış randomize çalışmada ilk iskeletel olayda gecikme ve iskeletel olay sayısında belirgin düşme tespit edilmiştir (37). Yakın zamanda en az bir litik lezyonu olan kemik metastazlı meme kanserli hastalarda iv pamidronat ile yapılmış randomize, çok merkezli, "placebo" kontrollü 2 büyük çalışmanın yakın ve uzun dönem sonuçları

açıklanmıştır. Birinci olarak Hortobagyi ve ark. "placebo"da 7 ay, pamidronat tedavisinde 13.1 ay olmak üzere ilk iskeletel olayın oluş zamanında gecikme tespit etmişlerdir (28). Ayrıca kemik ağrısı ve performans durumunun kötüleşmesinde belirgin azalma olduğu kadar, herhangi bir iskeletel olaya sahip hastaların oranında da (pamidronat; %43, "placebo"; %56) belirgin düşüş saptanmıştır. Hastalara kemoterapi verilmiş ve ilk analizleri 12. ayda yapılmıştır. Nonvertebral patolojik fraktür sayısında, kemiğe palyatif radyoterapi ya da cerrahi gereksiniminde ve hiperkalsemi oranında, klinik ve istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Bu çalışmanın 24 aylık uzun dönem analizi göstermiştir ki; herhangi bir iskeletel komplikasyonda, herhangi bir patolojik fraktüre sahip hastaların oranında, kemiğe radyasyon veya cerrahi ihtiyacında ve inatçı hiperkalsemiye istatistik olarak belirgin azalma olmuş; pamidronata bağlı uzun dönem toksisite tespit edilmemiştir. Benzer bir çalışma da hormonoterapi alan kemik metastazlı meme kanserli hastalarda Theriault ve ark. tarafından yapılmıştır (38). Pamidronat grubunda ilk iskeletel olaya kadar geçen zaman anlamlı şekilde uzamıştır. (10.4-6.9 ay p: 0.049). Pamidronat tedavisi alan hastalarda iskeletel olayda, patolojik kırıkta, kemiğe radyasyon ihtiyacında ve hiperkalsemiye belirgin azalma gözlenmiştir. Her iki çalışmada da 2 yıllık izlem boyunca pamidronat kullanımının yararı sebat etmiştir. Hormonoterapi çalışmasının alt bir analizi göstermiştir ki pamidronat ile tedavi edilmiş 50 yaşın altındaki hastalarda sağkalım avantajı sağlanmıştır (pamidronat:26 ay, placebo:18 ay, p: 0.029). Kronik bisfosfonat kullanımının kemik metastazlı meme kanserli hastalar ve multiple myelomada iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonları azaltıcı etkisini araştıran çalışmaların sonucunda, bu yaklaşımın etkisinin sadece en az bir litik lezyonu olan kemik metastazlı meme kanserli hastalar ve multiple myelomada etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışma sonuçlarının sağkalımda anlamlı bir avantaj gösterdiğini söylemek mümkün değildir. Bisfosfonatların kullanım süresi hakkında henüz net bilgi yoktur.

Multiple Myeloma

Myeloma, kemiğin pür osteolizi ve radyografik olarak belirgin litik kemik lezyonları ile karakterize bir hematolojik malignitedir. Klinik olarak patolojik kırık ve hiperkalsemi sıkça görülür. Myelomada klodronat ve pamidronatın iskeletel morbiditeyi düşürücü etkisi değerlendirilmiştir. Lahtinen ve ark. multiple myelomalı standart kemoterapi alan 350 hastada günlük oral klodronat kullanımı ve "placebo" ile

yaptıkları randomize kontrollü, 24 aylık bir çalışma yayınlamışlardır (39). Klodronat osteolitik hastalığın ilerlemesini belirgin olarak düşürmüştür. Klodronat ile tedavi edilmiş grupta hiperkalsemi sıklığında ve kemik ağrısı şiddetinde belirgin azalma gözlenmiştir.

Son zamanlarda yayınlanan bir raporda 536 multiple myelomalı hastada oral klodronat kullanımının klinik yararı, 1600 mg./gün klodronat veya "placebo" verilerek yapılan randomize çalışma ile gösterilmiştir (40). Vertebral ve nonvertebral kırıklarda ve hiperkalsemi sıklığında düşme, ağrı ve performans durumunda düzelleme istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bulunmuştur.

Berenson ve ark. myelomalı 392 hastada iv. pamidronat kullanarak bir çalışma yayınlamışlardır (41). Pamidronat verilmiş 196 hastada kemik ağrısı ve performans durumundaki iyileşme kadar, iskeletal komplikasyonlarda da belirgin düzelleme saptanmıştır. Berenson çalışmasının uzun dönem sonuçları henüz yayınlanmamıştır (42). Bu çalışmada 21 aylık gözlem boyunca pamidronatın iskeletal yararlılığı devam etmiştir. Pamidronat alan grupta iskeletal olay sayısında ve yıllık iskeletal olay sayısında bir düşüş gözlenmiştir. Pamidronat tedavisinden önce antimyeloma kemoterapi almış olan hastalar "placebo" ile karşılaştırıldığında yaşam süresinde avantaj olduğu tespit edilmiştir (pamidronat: 21 ay, "placebo": 14 ay, p: 0.41). Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki; uzun süreli bisfosfonat alımı güvenlidir, iyi tolere edilir ve osteolitik aktivite markerlerinin idrardaki azalmasından da belli olduğu gibi kemiğin osteolitik aktivitesini düşürmede etkilidir (38,43).

Kemik Metastazlarının Önlenmesi

Hayvan modellerinde bisfosfonat tedavisi kemik metastazının önlenmesi ve sıklığının azaltılması ile sonuçlanmıştır (44). Bu gözlemler için önerilen açıklayıcı bir mekanizma, tümör hücrelerinin kemiğe adezyonunun inhibisyonudur (45). Bisfosfonatlar prostat ve meme kanserinde mineralize olan ve olmayan kemikte ekstraselüler matrikse tümör hücrelerinin yapışmasını inhibe eder (45). Son iki klinik rapor da hayvan modellerinden elde edilen kemik metastazının geciktirildiği ve önlenemediğine dair olan gözlemleri desteklemektedir. Diel ve ark. tarafından yapılan randomize bir çalışmada, primeri meme kanseri olan ve opere edilmiş 302 hastada kemik iliği örneklerinde immünohistokimyasal yöntemle tümör hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Randomize olarak bir kısmına günde 1600 mg. klodronat verilmiş, bir kısmına da verilmemiştir (46). Hastaların tümü meme kanseri için uygun adjuvan tedaviyi

almışlardır. Ortalama 36 aylık bir gözlem sonucu, klodronat almayan grupta 42 hastada kemik metastazları gelişmiştir. Oysa klodronat grubunda bu sayı 21 de kalmıştır. Kemik metastazı sıklığındaki azalmaya ek olarak, kemik metastazı gelişmiş olan klodronat grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre kemik tutulum alanlarında belirgin azalma olmuştur. Klodronat uygulaması ile ilişkili olarak gözlenen visseral metastazlardaki azalma daha ileri gözlem ve çalışmalar için uyarıcı ve dikkat çekicidir.

Powles ve ark. tarafından yürütülen primer meme kanserinde oral klodronatın kullanıldığı randomize, "placebo" kontrollü çalışmanın ilk sonuçları yayımlanmıştır (47). Bu çalışmada 2 yıl boyunca 1000 den fazla hastaya 1600 mg/gün klodronat veya "placebo" verilmiştir. Klodronat kemik metastazı gelişim sıklığını azaltmıştır. Bu etki özellikle postmenapozal kadınlarda dikkat çekici olmuştur. Kemik metastazı gelişen kadınların oranında %50 azalma görülmüştür. Daha "potent" bisfosfonatlar için ek çalışmalar planlanmıştır. Bisfosfonatların yüksek riskli opere meme kanserli kadınlarda kemik metastazı gelişimini engellediğini ifade eden çalışmalar olduğu gibi tam karşıt görüşü ileri süren çalışmalarda mevcuttur (46,48). Bugün için böyle hastalarda bisfosfonat kullanımı önerilmemektedir. Kemik metastazı olmayan meme kanserli hastalarda bisfosfonat kullanımı önerilmediği gibi, ayrıca kemik metastazı olmayan nüks gelişmiş hastalarda da bisfosfonat kullanımı önerilmez (49,50).

Yeni Ajanlar

Daha "potent" bisfosfonatlar geliştirilmiş ve kemik metastazlı hastalarda denenmişlerdir. Zoledronatın faz-I çalışmalarda malignite ilişkili hiperkalsemi tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Hızlı olarak iv.enjekte edilebildiği gibi (5-30 dk.) diğer ajanlara göre kullanımı daha rahat ve ucuzdur. Berenson ve arkadaşları metastatik meme kanserli veya multiple myelomalı 280 hastada, osteolitik metastaz tedavisinde 4 mg zoledronatın 90 mg pamidronat kadar etkili olduğunu ifade ettiler (51). Major ve arkadaşları malign hiperkalsemili 275 hastada yaptıkları randomize çalışmada zoledronatın pamidronattan daha etkin olduğunu gösterdiler (52). YM175'in hayvan modellerinde osteoklast aktivitesini inhibe etmede oldukça etkin olduğu gösterilmiş olup, klinik çalışmalara girmesi beklenmektedir (53).

Sonuç

Bisfosfonatlar kemik metastazlarının tedavisinde izlenecek yolda değişiklik yapmışlardır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi

tedavisinde, yaygın iskelet metastazı morbiditesinin, kemik ağrısının, kırıklar ve radyoterapi ihtiyacının azaltılmasında güçlü ve etkilidirler. En önemlisi de; kanser hastalarında hayat kalitesi ve morbidite üzerindeki önemli etkileri nedeni ile metastazların osteotropizmi üzerine yeni çalışma alanlarının geliştirilmesi konusunda ilgi uyandırıcı olmuşlardır. Son olarak tüm bunlar malign kemik hastalıklarının önlenmesi konusunda yeni araştırmalara yol açabilir.

The Role Of Bisphosphonates In Malign Diseases

Abstract:

Bisphosphonates analogs of pyrophosphate, bind to bone at sites of active bone remodeling. In clinical settings of rapid bone turnover and/or excessive osteolytic activity, they have been shown to have beneficial clinical effects. These settings include Paget's disease of bone, osteoporosis from a variety of clinical causes, and malignant bone disease. Bisphosphonate inhibition of osteolysis in cancer has been shown to be effective therapy for malignancy-associated hypercalcemia and as adjunctive therapy for the delay or prevention of cancer-related skeletal morbidity, including bone pain, pathologic fractures, and need for radiation therapy. Animal models of bone metastasis prevention by bisphosphonate treatment have provided the preclinical background for the adjuvant use of bisphosphonates in primary cancers. The success of these clinical trials has provided strong impetus for new research on pathogenesis of bone metastases, as well as the development and testing of new and more potent bisphosphonates.

Key words: Bisphosphonates, breast cancer, bone metastase

Kaynaklar

- Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, et al: The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: Pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 68:325-345,1990
- Borison HL, McCarthy LE: Neuropharmacology of chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 25:8-17,1983
- Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L: Economic impact of granulopoiesis stimulating agents on the management of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 10:291-296,1998
- Anonymous: Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 10:291-296,1998
- Schuchter LM: Current role protective agents in cancer treatment. *Oncology (Huntingt)* 11:505-512,1997
- Rusthoven JJ: Clinical needs of hematopoietic growth factors: Old and new. *Cancer Invest* 14:622-634,1996
- Anonymous: Update of recommendations for the use of colony stimulating factors: Evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 14:1957-1960,1996
- Anonymous: Colony stimulating factors: Current applications and perspectives. *Cancer Treat Res* 79:245,1995
- Tsukudo M, Yuyama S, Kohno H, et al: Effectiveness of weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin administration for chemotherapy induced anemia. *Biotherapy* 11:21-25,1998
- Glimelius B, Linne T, Hoffman K, et al: Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 16:434-440,1998
- Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, et al: Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy induced anemia. *J Clin Oncol* 15:2715-2721,1997
- Kurz CH, Marth CH, Winbichler G, et al: Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: A prospective, randomized, double blind, placebo controlled multicenter study. *Gynecol Oncol* 65:461-466,1997
- Kasper C, Terhaar A, Fossa A, et al: Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer related anemia. *Eur J Haematol* 58:251-256,1997
- Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S, et al: The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Res* 2:10,1968 (suppl,abstr)
- Fleisch H, Russell RGG, Francis MD: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 165:1262-1264,1969
- Russel RGG, Muhlbauer RC, Bisaz S, et al: The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res* 6:183-196,1970
- Adami S, Baroni MC, Broggini M, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 3:21-27,1993(suppl 3)
- Chesnut CHI, McClung MR, Ensrud KE, et al: Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic women: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 99:144-153,1995

19. Fleisch H: Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of the tumour induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drug* 42:919-944,1991
20. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, et al: Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 10:1478-1487,1995
21. Michael WR, King WR, Wakim JM: Metabolism of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (disodium etidronate) in the rat, rabbit, dog and monkey. *Toxicol Appl Pharmacol* 21:503-515,1972
22. Bisaz S, Jung A, Fleisch H: Uptake of bone pyrophosphate, diphosphonates and their technetium derivatives. *Clin Sci Mol Med* 54:265-272,1978
23. Azuma Y, Sato H, Oue Y, et al: Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcaemic models. *Bone* 16:235-245,1995
24. Kasting GB, Francis MD: Retention of etidronate in human, dog and rat. *J Bone Miner Res* 7:513-522,1992
25. Thiebaud D, Jaeger P, Jacquet AF, et al: Dose response in the treatment of hypercalcaemia of malignancy by a single infusion of the bisphosphonate AHPBP. *J Clin Oncol* 6:762-768,1988
26. Nussbaum SR, Younger J, Vanderpol CJ, et al: Single dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcaemia of malignancy: Comparison of 30 60 90 mg. doses. *Am J Med* 95:297-304,1993
27. Gucalp R, Theriault RL, Gill I, et al: Treatment of cancer associated hypercalcaemia. Double blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med* 154:1935-1944,1994
28. Hortobagyi ON, Theriault RL, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone lesions. *N Eng J Med* 335:1785-1791,1996
29. Zysset E, Ammann P, Jenzer A, et al: Comparison of a rapid (2h) versus a slow (24h) infusion of alendronate in the treatment of hypercalcaemia of malignancy. *Bone Miner* 18:237-249,1992
30. Body JJ: Clinical research update zoledronate. *Cancer* 80:1699-1701,1997
31. Lowik CWGM, van der Pluijm G, Bloys H, et al: Parathyroid hormone and PTH like protein stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: A possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 162:1546-1552,1989
32. Hauschka PV, Chen TL, Mavrakos AE: Polypeptide growth factors in bone matrix. Boston, MA, Harvard school of dental medicine, Ciba Foundation Symposium pp 207-225,1988
33. Mundy GR, Bonewald LF: Role of TGF- β in bone remodeling. *Ann NY Acad Sci* 593:91-97,1990
34. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, et al: Treatment of skeletal disease in breast cancer: A controlled clodronate trial. *Bone* 8:53-56,1987(suppl 1)
35. Paterson AHG, Ernst DS, Powles TJ, et al: Treatment of skeletal disease in breast cancer with clodronate. *Bone* 12:25-30,1991(suppl 1)
36. Conte PF, Giannes PG, Latreille J, et al: Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients. *Ann Oncol* 5:41-44,1994(suppl 17)
37. Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al: Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: A randomized double blind placebo controlled multicenter study. *Acta Oncol* 35:73-74,1994(suppl 5)
38. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi ON, et al: Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo controlled trial. *J Clin Oncol* 17:846-854,1999
39. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, et al: Randomized, placebo controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. Finnish Leukaemia group. *Lancet* 340:1049-1052,1992
40. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, et al: A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 100:317-325,1998
41. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Eng J Med* 334:488-493,1996
42. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al: Long term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 16:593-602,1998
43. Lipton A, Demers L, Curley C, et al: Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 34:2021-2026,1998
44. Tamura H, Ishii S, Ikeda T, et al: Therapeutic efficacy of pamidronate in combination with chemotherapy to bone metastasis of breast cancer in a rat model. *Surg Oncol* 5:141-147,1996
45. Boisseir S, Mignetto S, Frappart L, et al: Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 57:3890-3894,1997
46. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant

- clodronate treatment. N Eng J Med 6:357-363,1998
47. Powles TJ, Paterson AHG, Nevantaus A, et al: Adjuvant clodronate reduces the incidence of bone metastases in patients with primary operable breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 17:123a,1998(abstr)
48. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al: No reduction of bony metastases with adjuvant clodronate treatment in node positive breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 19:128a, 1999
49. Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al: Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. Bone 19:663-667,1996
50. van Holten-Verzantvoort AT, Hermans J, Beex LV, et al: Does supportive pamidronate treatment prevent or delay the first manifestation of bone metastases in breast cancer patients ? Eur J Cancer 32A:450-454,1996
51. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al: Zoledronic acid reduces skeletal related events in patients with osteolytic metastases. Cancer 91(7):1191-1200,2001
52. Major P, Lortholary 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 19(2):558-567,2001
53. Takahashi K, Shirahata A, Fukushima S, et al: Effects of YM175, a new generation bisphosphonate, on hypercalcemia induced by tumor derived bone resorbing factors in rats. Jpn J Pharmacol 76:155-163,1998