

# A pamidronát használata emlőrák csontáttétes eseteiben

Nagykálnai Tamás, Landherr László, Zatkóné Puskás Gabriella,  
Gyuricska Annamária

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Budapest

A csontáttétek az előrehaladott emlőrákos nőbetegek legalább 70%-át érintik, jelentős klinikai problémákat és életminőség-romlást okozva. A biszfoszfonátok megjelenéséig nem állt rendelkezésre speciális kezelés. A biszfoszfonátok a pirofoszfát stabil kémiai analógjai, gátolják az oszteoklasztok által okozott csontfelszívódást, a kezelés csökkenti az emlőrákos csontáttétek számát és a szkeletális történések számát, csökkenti a fájdalmat, a fájdalomcsillapító-igényt, javítja az életminőséget. Ebből kifolyólag, a biszfoszfonátok már az áttétes emlőrák és a myeloma multiplex kezelésének szokásos részeivé váltak. Biztató eredmények szólnak a biszfoszfonátok lehetséges adjuváns használata mellett is. A pamidronát adagolása egyszerű, a standard rákellenes kezelésekkel együtt hatásosan gátolja az oszteolízist, csökkenti a fájdalmat, javítja az általános állapotot. A standard kezelés mellé egy-két éven át havonta adott pamidronát infúziók több, mint egyharmadával csökkentik az évenkénti csonttörések számát. A szerzők 119 csontáttétes emlőrákos betegnek adtak 3-4 hetenként 90-120 mg pamidronát infúziót, tapasztalataikról számolnak be. *Magyar Onkológia*, 46:225-233, 2002

Bone metastases afflict over 70% of patients with advanced breast cancer, resulting in impaired quality of life and significant clinical problems. Until appearance of the bisphosphonates there was no specific therapeutic treatment available to manage the symptoms of osteolytic bone metastases. Bisphosphonates are stable chemical analogues of pyrophosphate, and inhibit osteoclast-mediated bone resorption, the treatment is effective in reducing skeletal morbidity in breast cancer with fewer skeletal related events, reduced pain and analgesic consumption, and improved quality of life. As a result, bisphosphonates should now be part of the routine management of metastatic bone disease and multiple myeloma. Promising data have resulted in considerable interest in the possible adjuvant use of bisphosphonates. Pamidronate is an easy to use potent inhibitor of osteolysis, given in conjunction with standard anticancer therapies effectively relieves bone pain and improves performance status. Monthly pamidronate infusions for one or two years in addition to standard anticancer therapy reduce by more than one third the yearly frequency of skeletal-related events. The authors report their practice in which 119 breast cancer patients metastatic to bone received 90-120 mg pamidronate infusion/cycle in addition to standard breast cancer therapy every 3-4 weeks. *Nagykálnai T, Landherr L, Zatkóné Puskás G, Gyuricska A. Pamidronate in the treatment of bone metastases from breast cancer. Hungarian Oncology 46:225-233, 2002*



## Bevezetés

A rosszindulatú daganatok által okozott csontfelszívódás pontos sejtes és biokémiai mechanizmusa ma sem ismert (29), de annyi bizonyos, hogy az emlőrákos sejtek oszteoklaszt-aktiváló faktorokat bocsájtanak ki és helyileg is infiltrálják a csontot, melynek következménye a csontfelszívódás (18), a lítikus áttét. Mindkét mechanizmus esetén az oszteoklasztok hajtják végre a reszorpciót, melyeket viszont citokinek stimulálnak: pl.

a feniltiohidantoin (PTH)-related peptid, a transforming growth faktorok (TGFs), a tumor nekrózis faktorok (TNFs), az interleukinek, a prosztata-glandinok (37), stb. A citokineket maguk a tumorsejtek termelik, vagy az oszteoblaszt sorozat sejtjei, mely utóbbiakat szintén a tumorsejtek stimulálják. Tehát kölcsönhatások lépnek fel az említett sejtek között, de hatnak a folyamatokra magából a csontból eredő faktorok is.

A fájdalom először bujkál, majd egyre erősödik. Oka többszörös: kémiai mediátorok kibocsájtása, a csonton belüli nyomás emelkedése, mikrofraktúrák, a csonthártya feszülése, reaktív izomgörcsök, idegyöki infiltráció, stb. (66). Kéőbb patológiás törések, a fájdalom elviselhetetlen erősödése, hiperkalcémia, ágyhoz kötöttség, általános leromlás következik be.

Az USA-ban a csontáttétek kezelése óriási problémát jelent, hiszen évente 700 000 ember

Közlésre érkezett: 2001. június 26.  
Elfogadva: 2002. június 6.

Levelezési cím: Dr. Nagykálnai Tamás,  
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza,  
Onkoradiológiai Központ  
1145. Budapest, Uzsoki 29. Tel/Fax: 251-7577.  
E-mail: uzsokikh@mail.mtav.hu

hal meg valamilyen rákban és jelentős részük csonttátekben is szenved. Az előrehaladott emlőrákos esetek legalább 70%-ában csontmetasztázis alakul ki (házánkban ez évente kb. 2000-2500 új nőbeteget érint, az USA-ban kb. 40 000-et), melyek nagy része kezdetben is a gerincre lokalizált. Az emlőrák csonttáteinek gyakorisága függ a prognosztikai faktoroktól, elsősorban a nodális helyzettől (node negatív esetben 8%, 1-3 pozitív nyirokcsomónál 16%, a >4 pozitív nyirokcsomónál 27% a csonttátek-incidencia), de befolyásolja a grade, a szövettan, stb. (21). Igen érdekes adatokat közöl Domchek (30) a Massachusetts General Hospital-ból, 781 emlőrákos nőbeteg adatainak utólagos feldolgozása alapján: a betegeket életkor, szövettan, receptor-státusz, a kezelés módja, az első recidíva ideje, az első áttét ideje, a szérum kalcium, alkalikus foszfát, stb. szerint csoportosította. Figyelte a szkeletális komplikációk (hiperkalcémia, gerincvelő-kompresszió, patológiás törések, műtétek ill. sugárkezelések) számát. Az áttét diagnózisának idejében a betegek 37%-ánál csak a csontra lokalizált (bone only), 21%-ban vegyes (bone plus) és 42%-ban csak egyéb (not bone) áttéteket találtak, 107 hónap átlagos követés után. A betegek 41%-a igényelt sugárkezelést, 10%-ban láttak hiperkalcémiát, 9,7%-ban volt szükség műtetre, 8,5%-ban észlelteltek gerincvelő-kompressziót, 7,8%-ban patológiás törést. A szkeletális történésen áteső betegek felénél (51%) legalább 2 komplikáció volt, 25%-nál 3-nál is több. A „bone only” csoport betegeinél 81%-ban, a „bone plus” csoport betegeinél 60%-ban, a „not bone” csoport betegeinél csak 21%-ban keletkezett szkeletális komplikáció a későbbiekben. Egyváltozós analízissel a következő faktorok jelezték szignifikánsan a csontrendszeri komplikációk bekövetkezését: csonttátek az áttétképződés idejében ( $p < 0,001$ ), abnormális alkalikus foszfátérték az áttétképződés idején ( $p = 0,004$ ) és a 3 évnél rövidebb tünetmentes időszak ( $p = 0,047$ ). Az átlagos túlélés az áttétképződés után, illetve az átlagos túlélés az első csontrendszeri komplikáció után: 26 és 15 hónap, 21 és 12 hónap, valamint 18 és 5 hónap az előző sorrendben (átlag 22 és 13 hónap). Tehát megállapíthatjuk, hogy: 1./ sajnos nem tudjuk előre kiválasztani azt a csoportot, ahol a csontrendszeri metasztázis valószínűsége kicsi, 2./ a csontrendszeri komplikációk (törések, stb.) esetén a várható élettartam lényegesen, kb. 1 évvel rövidebb és 3./ rövid tünetmentes időszak még zsigeri metasztázisos esetekben is csontrendszeri komplikációk fellépésére utal.

367 beteget figyelve egy másik vizsgálatban azt látták, hogy egyedüli csonttáttéttel 2,1 évet, más szervi áttétekkel kombinálva már csak 1,6 évet ( $p < 0,001$ ) éltek a betegek (17).

A csonttáttétes beteg várható élettartama általában mindössze 2-3 év. A biszfoszfonátok előtti korszakban az erre irányuló speciális kezelés a műtéttől, illetőleg a palliatív sugárkezelésből és fájdalomcsillapításból állt (természetesen a szisztémás kemo- és/vagy endokrin-terápia mellett). Izotóp-kezelésre a  $^{32}\text{P}$ -t (foszfor), a  $^{89}\text{Sr}$ -t (stronci-

um) és a  $^{153}\text{Sm}$ -et (szamárium) használják, többkevesebb sikerrel. A csontokban kedvező változás következik be az esetek 50%-ában a klasszikus terápiákra is, de a kezelési lehetőségek ezzel kimerültek.

Újabb vizont kiderült, hogy a csontjainkban található pirofoszfát kémiai analógjai, a biszfoszfonátok gátolják az oszteoklaszt-mediálta csontfelszívódást, csökkentik a hiperkalcémiát, az oszteoklasztokra gyakorolt apoptotikus és antiproliferatív hatáson kívül a makrofágokra és közvetlenül a tumorsejtekre is hasonlóan hatnak (15, 27, 35). A biszfoszfonátokban a centrális oxigénatomot szénatom helyettesíti, ezért ellenáll a hidrolízisnek és további két különböző szerkezetű oldalláncot képes felvenni (59): az egyik az R1, mely hidroxilgyökkel rendelkezvén a kalciumkristályhoz és a csontok ásványaihoz nagy affinitással rendelkezik. A másik lánc (az R2) változatos szerkezete határozza meg a biszfoszfonátok változatait, a modernebb, nitrogéntartalmú R2-láncot tartalmazó molekulák a régebbiektől eltérően is hatnak.

Egyre újabb molekulák jelennek meg egyre jobb biohasznosulással és egyre kisebb nephrotoxicitással.

Az anti-reszorpciós hatás sejtközvetített („cell-mediated”) típusú. A hatás egy része az oszteoklasztokon közvetlenül kiváltott apoptózis. Az intracelluláris mechanizmus magában foglalja a cytoskeleton változásait, a savtermelés csökkenését, az enzimaktivitás (többek között a foszfátázok) csökkenését, a guanozin 5'-trifoszfát (GTP)-kötő fehérjék izoprenilációjának csökkenését. Úgy tűnik, hogy az egyszerűbb biszfoszfonátok (etidronát, clodronát) a nukleotidok adenzin 5'-trifoszfát (ATP) részébe inkorporálódva hatnak, az erősebb amino-derivátumok (pamidronát, alendronát) pedig blokkolják a mevalonátrendszert, mely gátolt fehérje-prenilációhoz vezet (66). A hatás másik részét pedig az oszteoblasztokon keresztül kell elképzelni, melyek az oszteoklaszt prekursor sejtjeinek érését és az oszteoklaszt „recruitment”-et gátló anyagot kezdenek termelni (37).

A pamidronát, a clodronát, a zoledronát és az EB 1053 kódszámú szer egyaránt csökkentette a humán emlőráksejtek életképességét, apoptózisa jellegzetes morfológiai képet okozva, a bcl-2 proteint down-regulálva, stb. (82). Egyértelműen a myeloma-sejtek apoptózisa is kimutatható clodronát ill. pamidronát kezelés után in vitro (valószínűleg a mevalonát-pathway enzimjeinek gátlása révén), ami direkt antitumoros hatásra utal in vivo is (84). A néha ellentmondó kísérletes adatok miatt ma sem tudjuk még pontosan, hogy a biszfoszfonátoknak a tumorsejtekre gyakorolt közvetlen hatásáról (az endothel proliferációjának gátlása, tumoros sejtek apoptózisának indukciója, a tumorsejtek csont-mátrixhoz való adhéziójának gátlása, stb.), és/vagy a makrofágok és oszteoklasztok apoptózisa következtében és citokinek segítségével, illetve egyéb módon megváltozott környezeti (közvetett) hatásról van-e szó. Valószínű a kettő kombinációja. A csont-

anyagcsere biológiája és a biszfoszfonátok hatásmechanizmusa igen bonyolult kérdés, leginkább Berensonnak és Mundynek myelomán végzett legújabb vizsgálataira utalunk (3, 69).

### Tapasztalatok állati modelleken

Az etidronát egérbe vitt hólyagtumrok esetén csökkentette a tumoros oszteolízist és növelte a túlélést (71). A clodronát előkezelés drasztikusan csökkentette a patkány csontjába oltott Walker carcinosarcoma által okozott csontdestrukciót (55). Pamidronáttal ugyancsak megfigyelhető volt az oszteoprotektív hatás hiperkalcémiás Walker tumoron (54). A riszedronáttal ellentmondó megfigyelések is vannak, de Hall és Stoica (40) intrakardiálisan adott emlőráksejtekkel (ENU 1564) végzett vizsgálatai során a riszedronáttal kezelt állatokban jóval kevesebb csontáttétet látott, mint a placebóval kezelteknél. Alendronát, tiludronát, neridronát, olpadronát, zoledronát, ibandronát, stb. is szerepel még a vizsgált anyagok között.

### Megfigyelések a klinikai gyakorlatban emlőrákban

A tumor oszteolízis gátlásának kísérlete leginkább palliatív természetű, a fenyegető csonttörések ellen irányul. Először a disszeminált emlőrákos betegeknek biszfoszfonátot adva kevesebb csontáttétet látott (33, 34), a túlélés is meghosszabbodott. Hasonló megfigyeléseket írtak le per os clodronáttal, iv. pamidronáttal, és iv. ibandronáttal is (25, 34, 88). A per os clodronát kezelés a gyenge biohasznosulás miatt kissé nehézkes, erősen függ a táplálkozástól, a bevétel időpontjától, a gyomor-béltraktus állapotától, stb. (57). Az etidronát ugyanúgy hatásos hiperkalcémiában, mint a pamidronát (39). Vizsgálták ezeken kívül az alendronát, tiludronát farmakokinetikáját és hatásait oszteoporózisban (47, 81). A harmadik generációs ibandronát 2, 10, 50 ill. 500-szor aktívabb a riszedronátnál, az alendronátnál, a pamidronátnál és a clodronátnál. Az oszteoklasztos csontreszorpció várhatóan legerősebb inhibitora, a szintén harmadik generációs zoledronát (Zometa) törzskönyvezésre került, mintegy 100-szor vagy 1000-szor erősebb a pamidronátnál (11). A zoledronáttal emlőrák csontáttétes esetekben viszont csak mostanában folynak a klinikai vizsgálatok: a 4 mg zoledronát 5 perces infúziója felért a 90 mg pamidronát 2 órás infúzió értékével Fázis I-II vizsgálatokban (4).

A biszfoszfonátok java része iv., vagy per os formában évek óta elfogadott emlőrák előrehaladott eseteiben (64).

Emlőrákos betegeken a csontanyagcserét biszfoszfonáttal „down-regulálva” kevesebb a várható csontáttétek száma, 25%-kal ritkább a csonttörések száma, jobb az életminőség, enyhül a fájdalom, hosszabb a várható túlélés (13, 18, 28, 38, 67), hosszabb az első csonttörésig eltelt idő (12,8 hónap helyett 25,2 hónap), kb. 26%-kal csökken a sugárkezelés szükségessége (52, 62).

A pamidronate (Aredia®), egy második generációs biszfoszfonát már olyan kis dózisban is gátolja a csontreszorpciót, mely még nem befolyásolja a csont mineralizációját (50). Szintén pirofoszfát-analóg, jellemző foszfor-szén-foszfor (P-C-P) kötése rezisztenssé teszi a foszfátázok hidrolízisével szemben. Jól kötődik a kalcifikálódott csont-mátrixhoz, erősen kötődik a csont hidroxipatitjához (36, 48).

Először hiperkalcémiában kezdték a vegyület vizsgálatait. A hiperkalcémia előfordulása egyébként emlőrákban 10% alatt van, de a súlyos hiperkalcémia igen rossz prognózisú: az első epizód utáni várható túlélés mindössze 1,4-2,2 hónap (56), a tünetegyüttes tehát azonnali kezelést igényel (78, 89).

A csontreszorpció markereit (vizelet kalcium, hidroxiprolin, dezoxipiridinolin, piridinolin, az I-kollagén N-telozeptid /NTx/ és C-telozeptid /crosslaps/ cross-linking molekulái, szabad dezoxipiridinolin, stb.) figyelte a Coleman-csoport Sheffieldben 48 órás rehidráció ellenére is hiperkalcémiás (>2,7 mmol/l) csontáttétes, túlnyomóan emlőrákos betegeken. Az egyik csoport 17 betege 90 mg pamidronát, a másik csoport 15 betege 1500 mg clodronát infúziót kapott. A kezelés előtt átlagosan 7-szer magasabb volt az NTx, 5-ször magasabb volt a Dpd és a C-telozeptid, 2,5-ször magasabb volt a szabad Dpd.

Mindkét csoportban megmaradt a normokalcémia, de a hatás tartama pamidronát után hosszabb volt ( $p < 0,01$ ). Egyébként évtizedeken át a vizelet Ca mérése volt a standard csontreszorpció marker, de a biszfoszfonátok korában már nem számít annak, mivel a biszfoszfonátok indukálta jelentős parathormon- (PTH) emelkedés vesében gátolja a Ca-kiválasztást (ill. növeli a disztális tubuláris reabszorpciót), így csökken a vizeletben a kalcium (92). A reszorpció markere pamidronát után jelentősebb csökkenést mutattak, mint clodronát után ( $p < 0,01$ ) (81). A csontreszorpció markerek jelentős emelkedése egyébként korábban várható szkeletális történést és jellegzetesen rosszabb prognózist jelent (86).

Miután igazolódott a hiperkalcémia elleni kétértelmű hatás, a pamidronát vizsgálatait elindították csontáttétes betegeken is (12) havi 120 mg infúzióval. A három kollagén-lebomlási terméket (szabad dpd, N-terminál crosslink és C-terminál crosslink) figyelve azonnal látszott a csontdestrukció jelentős gátlása, mely egyetlen adag után min. 6-8 hétig fennállt. A betegek kb. 50%-ánál azonnal csökkent a fájdalom.

A pamidronát klinikai vizsgálatai közül az Aredia Breast Cancer Study Group „Protocol 18” és „Protocol 19” számú klinikai megfigyeléseit külön is érdemes részletesen elemezni (43, 44, 63, 88). Összesen 751 értékelhető beteg anyagát vizsgálták. A beteganyag két csoportra osztható: pamidronátot adtak a kemoterápia mellé (86) vagy pamidronátot adtak az endokrin terápia mellé (61). Módszerük az volt, hogy az St IV emlőrákos betegek 3-4 hetente 90 mg pamidronát infúziót vagy placebót kaptak 250 ml 5%-os cukorban, 2 óra alatt a kemoterápia vagy az endokrin terápia

mellé. A kemoterápia mellé adott pamidronáttal jóval kevesebb szkeletális történés volt megfigyelhető (43 vs 56%,  $p=0,008$ ), ezek bekövetkezési ideje későbbre tolódott (7,0 hónapról 13,1 hónapra,  $p=0,005$ ), a radiológiai remissziók száma 18%-ról 33%-ra emelkedett, a fájdalom lényegesen enyhült. Ez volt megfigyelhető az endokrin kezelés mellett is: pamidronáttal 2,4, placebóval 3,6 szkeletális történés volt észlelhető. A történések később jelentkeztek: 6,9 hónap helyett 10,9 hónap múlva ( $p=0,1$ ). A patológiás törések száma csökkent (1,6 vs 2,2 törés/év,  $p=0,05$ ), a fájdalmak lényegesen lassabban progrediáltak ( $p=0,007$ ).

Később a hosszú idejű adagolás előnyeit vizsgálva lehetőleg 24 hónapon keresztül adták a pamidronát kezelést. Az összesen 367 pamidronátos betegből 115 (31,3%) folytatta végig a 24 hónapos kezelést, míg a placebo csoport 384 betegéből csak 100 beteg (26,0%) volt értékelhető. A pamidronát csoportból csak 186-an (51%) szenvedtek szkeletális komplikációban, a placebo csoportból pedig 246-an (64%), ami szignifikáns különbség ( $p<0,001$ ). A medián időtartam a komplikáció bekövetkeztéig a pamidronát mellett 12,7 hónap, a placebo mellett 7 hónap volt, ami szintén szignifikáns ( $p<0,001$ ). A legjobb csontválaszt figyelve a pamidronátos csoportban 32%-ban, a placebo csoportban csak 22%-ban keletkezett komplett vagy részleges radiológiai remisszió a csontokban ( $p=0,002$ ). A csontreszorpciós és formációs markerek (vizelet kalcium/kreatinin arány, vizelet hidroxiprolin/kreatinin arány és a szérum csont alkalikus foszfatáz) jelentősen csökkentek a pamidronát-csoportban (33, 17, és 33%-kal), míg a placebo-csoportban 19, 10 és 5%-kal emelkedtek ( $p<0,001$ ). A fájdalom mindenütt erősödött, de a pamidronát-csoportban jóval kevésbé ( $p<0,001$ ): a betegek 79%-ában volt eredetileg is fájdalom, ez a pamidronát-csoportban csak 40%-kal, a placebo-csoportban viszont 52%-kal tovább romlott a betegség progressziója folyamán ( $p=0,003$ ). A fájdalomcsillapító-igény csökkent a daganat progressziója miatt természetesen. Az ECOG performance státusz és az életminőség mindenütt romlott, de jóval kevésbé volt ez így a pamidronát-csoportban ( $p=0,057$  és  $p=0,088$  különbséggel). Mellékhatás vagy a beteg negatív hozzáállása miatt a pamidronát csoportban 81+52 betegnél, a placebo-csoportban 76+61 betegnél hagyták félbe a kezelést a tervezettnél előbb.

A túlélés a következőképpen alakult: a pamidronátos betegek 78,7%-a meghalt a 24 hónapos kezelés befejezése előtt, a placebo-csoportban ez 76,7%-nak adódott. A „medián” túlélés a pamidronát-csoportban 19,8 hónap, a placebo-csoportban 17,8 hónap volt, azaz a túlélésben általában nem volt szignifikáns különbség ( $p=0,976$ ). Viszont az 50 évesnél fiatalabbaknál a túlélés különbsége jelentőssé vált: a pamidronátos csoportban 24,6 hónap, a placebo-csoportban 15,7 hónap volt a várható túlélés, ami egyváltozós analízissel  $p=0,009$ -nek adódik.

A mindennapi gyakorlat szempontjából igen érdekes egy igen friss közlemény (5), melyben az

USA 12 centrumából gyűjtötték össze 295 csontáttétes emlőrákos beteg adatait: 101 beteg az áttét diagnózisa után 3 hónapon belül kapott infúziókat („korai” pamidronát csoport), 72 beteg csak a diagnózist követő 3 hónapnál később kezdte a kezelést („késői” pamidronát csoport) és 122 beteg egyáltalán nem kapott pamidronátot („non-pamidronate” csoport). A gyógyszert kapók általában 7,6 infúziót kaptak évenként a követés során. A 295 betegből 203-nak magánbiztosítása volt (69%), a maradék nagyobb része „Medicare”, kisebb része „Medicaid” biztosítású volt (ez finanszírozási szempontból nem mindegy!), 96%-uk otthon tartózkodott. Már kezdetben is 64%-ban fájdalom állt fenn. Természetesen a súlyosabb tüneteket mutatók kaptak inkább azonnal, vagy később pamidronátot. Hiperkalcémia a „korai” csoportban 10%-ban, a „késői” csoportban 1%-ban, a non-pamidronát csoportban 3%-ban volt észlelhető. Átlagosan 11,8 orvosi vizitre volt szükség évenként a betegek követése során. A „korai” pamidronát csoportban jóval kevesebb váratlan orvosi segítségre („unplanned bone-related office visit”) volt szükség. Évenként 7,5, 5,7 és 8,0 darab képalkotó eljárásra volt szükség a csoportok előbbi sorrendjében. Összesen 27 esetben (9%) került sor bennfekvéses sugárterápiára, míg 148 esetben (50%) adtak ambuláns sugárkezelést. Az összes beteg 22%-ánál (66 beteg) volt csak szükség kórházi bennfekvésre, igaz, hogy ezek többször is kórházi kezelésre szorultak (összesen 278 alkalommal). A bennfekvések átlagos időtartama enyhébb korai tüneteknél 6 nap volt (4,4 nap, 3,8 nap és 7,7 nap a fenti sorrendben), viszont súlyos szkeletális történések esetén ez 11,4, 9,7 és 19,7 napnak adódott. Megállapítják, hogy a pamidronát használata csontmetasztázisokban úgy klinikailag, mint gazdaságilag hasznos, különösen azon betegeknél, akiknél szkeletális történés miatt kórházi bennfekvésre van szükség, illetve azoknál, akiknél már a diagnózis idejében súlyos csontelváltozások álltak fenn (lásd alább a „Költségek” bekezdésben).

Összesített tapasztalatok szerint a per os hozsanzan adagolt clodronát a szkeletális történések számát több mint 1/4-ével, a havonta adott pamidronát infúziók (kemoterápiával együtt) a frekvenciát több mint 1/3-ával csökkentik (8). Az első történéstől eltelt idő 47%-kal meghosszabbodik a pamidronátot kapóknál, lényegesen (60%-kal) csökken a nem vertebrális törések száma, 45%-kal csökken a szükséges sugaras- és 52%-kal a sebészi beavatkozások szükségessége. A pamidronát-csoportban évente 2,1, a placebo-csoportban 3,3 szkeletális esemény volt észlelhető.

Az összefoglaló közlemények (24), valamint a legnagyobb klinikai vizsgálatok összesítései (19, 20) hasonló eredményeket igazoltak: a fentiek kivül Van Holten (90), Conte (22), Holtburn (45) pamidronáttal az SRE-k („skeletal related events”) számának lényeges csökkenését, a progresszióig eltelt idő meghosszabbodását látták. Ugyanezt figyelték meg Paterson (75) per os clodronáttal és Body (9, 10) ibandronáttal, mint azt Coleman (19) összefoglalja (1. táblázat).

A Paterson-anyag másik feldolgozásában Kanis (49) a következő részletezést adja: a 66 clodronátos betegnél a megfigyelési idő alatt 15-en betegedtek meg csontáttétben, a 67 placebo között 19-en, ez még nem szignifikáns. Azonban a clodronátos betegek összesen 32 darab csontáttétet kaptak, a placebo-sok 63 darabot, itt a különbség már  $p < 0,005$  volt. A szövődmények száma az első csoportban 29, a placebo-csoportban 38 volt (azaz 26%-kal csökkent). Egy minimális előny (valószínűleg ebből kifolyólag) a 4 éves túlélésben is jelentkezett: 40% volt a clodronát-csoportban a placebo-sok 36%-ával szemben.

Hasonlóan jó eredményeket figyeltek meg 4 hetenkénti 90 mg pamidronát adással a Myeloma Aredia Study Group 88 centrumban kezelt 377 értékelhető myeloma multiplexes betegénél: a szkeletális események (törések, beroppanások) száma lényegesen csökkent ( $p = 0,008$ ), a túlélés meghosszabbodott ( $p = 0,041$ ) a placebo infúziókkal, azaz a kezelés nélküli esetekkel szemben (1, 2). A myelomás beteg gerincfájdalmai lényegesen csökkentek, a hiperkalcémiás epizódok száma csökkent, az élet minősége javult, a kórházi költségek csökkentek.

A pamidronátot más betegségekben is használják, pl.: a csontok gyermekkori kiterjedt fibrosus dysplasiájában 3 napon keresztül adott napi 1 mg/kg adagban (7), vagy a csont súlyos Paget-kórjában 6 alkalommal – kéthetente – adott 120 mg (összesen 720 mg) adagban (12), illetve hazánkban is Donáth, átlagos adagokkal (31). Súlyos, többszörös törésekkel járó kisgyermekkori osteogenesis imperfectában 0,5-1,0 mg/kg napi adagban 3 napon keresztül adják, a törések száma lényegesen csökkent (76). A primer hyperparathyreoidismusban 15-30 mg-os infúziókat adnak egyszer-egyszer a hiperkalcémia értékeihez igazodva műtét előtt, illetve olyan gyenge állapotú betegeknek, akiknél műtét nem jöhet szóba (70).

A külső sugárkezelés és a stroncium-, illetve egyéb izotóp-kezelés a pamidronáttal együtt, komplementer adható. A pamidronát minden hiperkalcémiás esetben adható, függetlenül a primer elváltozástól (73), de antimetasztatikus hatása eddig csak emlőrákban és myelomában bizonyított. A kezeléseket addig kell folytatni, amíg a szkeleton a domináns áttétképződési hely (20). A korábbi dózistartomány-vizsgálatok szerint a 90 mg infúzió után magasabb csontmineralizáció következik be (60), mint alacsonyabb adagoknál, ezért szokásos dózissal a 90 mg-ot ajánlják, 3-4 hetente. A heti 90 mg-os adagok, valamint a 3 napos (napi 150 mg) bevezető feltöltés utáni havi 90-150 mg-os adagok is indokoltak lehetnek, a szokásosnál kissé erősebb influenzaszerű tünetek és hőemelkedés árán könnyen elviselhetők (23).

### A csontáttétek prevenciója

Tudjuk, hogy a tumor csontot aktiváló faktorokat bocsájt ki, de az is ismert, hogy a reszorbeáló csontból származó növekedési faktorok és citokinek növelik a daganatsejteknek a csonthoz való kötődését és növelik a daganatsejtek proliferáció-

ját is (91, 94). A csontreszorpció gátlása ebből következően tehát gátolja a metasztázisok keletkezését és azok progresszióját. Számos állati modellel igazolták ezt. Powles és mtsai (77) 1079 operábilis emlőrákos betegnél 4 év után a profilaktikusan clodronátot szedőknél csak 5,2%-ban (28 eset), míg a placebo-t szedőknél 8,1%-ban (44 eset) láttak csontáttéteket ( $p = 0,054$ ).

Diel és mtsai (26) szenzációszámra menő vizsgálatukban 302 betegen még azt is kimutatták, hogy az olyan „korai emlőrákos” betegeken, akiknél már mikroszkopikus csontáttétek mutathatók ki a csontvelőben, per os clodronát adagolással kb. 50%-kal kevesebb csontáttét és zsigeri áttét jelentkezett a későbbiekben, mint a clodronátot nem szedőknél. 36 hónap után a clodronátot szedőknél 11, a placebo-csoportban 25 csontáttét jelentkezett ( $p < 0,002$ ) és meglepetésre az egyéb áttétek száma is 19-re csökkent a placebo-sok 42-jével szemben ( $p < 0,001$ ). Tehát a zsigeri áttétek profilaxisa is megfigyelhető volt (!). Az extraszkeletális áttétképződés gátlása nehezen magyarázható, de elképzelhető, hogy az „in transit” metasztázisos betegek esetén a normális csontok által termelt növekedési faktorok és citokinek szükségesek a tumorsejtek túléléséhez és/vagy áttétképző képességéhez.

Valószínű jóval nagyobb az értéke a biszfoszfonát adagolás korai megkezdésének, a csontáttétek profilaxisának, hiszen a fenti adatok szerint az áttétek kisebb számban, illetve legalábbis később jelentkeznék. Másrészt túl hosszú adagoláskor lehetőség van arra is, hogy bizonyos „rezisztencia” alakuljon ki a biszfoszfonátokkal szemben, illetve a csont „turnover” nagyfokú lelassulása miatt a csont ne válaszoljon „befagyjon” („frozen bone”)(10).

Coleman egyik legutóbbi közleményében (20) azt írja, hogy a közvetlen antitumoros hatás kísérletes bizonyítékai és a korai emlőrákban szerzett néhány biztató klinikai adat alapján különös érdeklődéssel tekinthetünk a biszfoszfonátok lehetséges adjuváns – a csontáttétek keletkezésének gátlása – használatára.

#### 1. táblázat.

Biszfoszfonátok hatása az áttétes emlőrák szkeletális morbiditására: placeboval végzett összehasonlító vizsgálatok eredményei.

Szerző	Betegszám	Gyógyszer	Eredmények
Van Holten	161	Pamidronát per os	94 vs 52 esemény/ 100 beteg év
Conte	295	Pamidronát iv.	Progresszióig eltelt idő 168 vs. 249 nap
Hortobagyi	382	Pamidronát iv.	65% vs. 46% esemény Az első eseményig eltelt idő 7,0 vs. 13,1 hónap
Hultburn	401	Pamidronát iv.	Progresszióig eltelt idő 9 vs. 14 hónap
Theriault	374	Pamidronát iv.	67% vs. 56% esemény. Az első eseményig eltelt idő 6,9 vs. 10,4 hónap
Paterson	173	Clodronát p.os	305 vs. 219 esemény/ 100 beteg év
Body	467	Ibandronát iv.	2,18 vs. 1,61 arányban csökkent

Teljesen ellentmond ezeknek az adatoknak a Diel-studyhoz hasonló méretű (299 beteg) skandináv vizsgálat, ahol node-pozitív emlőrákos betegek adjuváns kezelést kaptak clodronáttal vagy nélküle (80). Úgy a csont-, mint az egyéb áttétek száma növekedett a clodronát-csoportban, sőt, a clodronát profilaxissal a tünetmentes túlélés (69%-ról 52%-ra) és a teljes 5 éves túlélés is (81%-ról 68%-ra) csökkent (!?).

Természetesen egyéb biszfoszfonátokkal is folynak a profilaktikus klinikai vizsgálatok.

### Új típusú oszteoklaszt-inhibitorok

Az utóbbi években sok tapasztalat gyűlt össze az oszteoblasztok és oszteoklasztok közötti szignálmechanizmusokról, és egyáltalán a csontok anyagcseréjéről. Az oszteoprotogerin (OPG) a tumor nekrosis faktor receptorok szuper-családjába tartozik, az oszteoklaszt-képződés és -aktivitás gátlója. Az oszteoblasztok által nagy mennyiség-

ben termelt OPG-ligandok stimulálják normálisan az oszteoklaszt-érést, az OPG viszont ezekhez az OPG-ligandokhoz kötődve (mintegy csali-receptor = „decoy-receptor”) gátolja az oszteoklaszt-prekurzorok érését és így az oszteoklaszt-aktivitást (53). Egérben az OPG gátolja a daganatos csontdestrukciót, csökkenti a fájdalmat (42). Szintetikus változata már fázis I klinikai vizsgálatokban van önkénteseken.

Kiterjedten vizsgálják a csontanyagcsere befolyásolásának egyéb lehetőségeit: vizsgálnak integrin „peptidomimetikus” antagonistákat, melyeknek antitumoros és anti-oszteoklasztos hatásuk van (14). A matrix metalloproteináz-2 (MMP-2) kötődését az integrinhez gátolni lehet TSR1265-tel, csökken az angiogenezis, a metalloproteináz-aktivitás, a csontreszorpció (85).

A koleszterin-csökkentő sztatinek növelik a csontképződést, valószínűleg az oszteoklasztok apoptózisát okozva (68). Vizsgálják a bone morphogenetic protein (BMP2) befolyásolásának lehetőségeit (50), a génterápia és a mesenchymalis őssejtek értékét (82), stb.

### Költségelemzések

Néhány szóban érdemes a pamidronát kezelések cost-effectiveness (költség/hatásosság) és cost-utility (költség/haszon) elemzéseiről is megemlékezni (46). Egy olasz vizsgálatban a Markov model szerint értékelték a 4 hetenként adott 90 mg pamidronát hatásait (58): a standard kemoterápia mellé adva nem nőtt a várható élettartam (átlag 13,9 hónapos túlélés), de a „quality-adjusted life expectancy” (QALY) 152 napról 180 napra nőtt. Hormonkezelés mellé adva az átlagos túlélés 16,5 hónap volt, de a QALY 238 napról 295 napra nőtt. A szkeletális történések csökkentek, a fraktúrák ellátásának költségei csökkentek, stb., így a pamidronáttal járó többletkiadások ellenére a kezelés gazdaságilag is kifizetődő. Hasonló eredményre jutott Lengyelországban Orlewska (74) is: a pamidronátot kapóknál 6,9 hónap helyett 10,4 hónap múlva keletkezik csak szkeletális történés. Számításai szerint 100 pamidronátot (rendszeresen) profilaktikusan kapó betegnél 129 szkeletális történés előzhető meg évenként, 9,8 QALY nyereséggel, ami anyagilag is kifizetődő. Olaszországban és Lengyelországban tehát „elfogadható” egészségügyi kiadásnak nevezik a pamidronát és a clodronát használatát áttétes emlőrákban.

Body az International Bone and Cancer Study Group részéről (8, 10) szintén úgy foglal állást, hogy a biszfoszfonátok lényegesen csökkentik az áttétek kezelésének kiadásait. Ugyanakkor a megelőzést, a profilaktikusan kezdett kezelést helyezi előnybe.

Egy Egyesült Királyság-béli vizsgálatban Richards azt találta, hogy egy előrehaladott emlőrákos beteg összes költségének átlag 56%-a megy el kórházi költségekre (79). Ezen belül a csontsebészeti beavatkozások igen drágák (átlag 21903 US dollárba kerülnek) (32). Ha a hospitalizációkat (és a műtétek számát) csökkenteni tudjuk,

2. táblázat.  
A 119 csontáttétes  
emlőrákos beteg főbb  
jellemzői

Átlagos életkor a primer tumor idejében	56,2 év (36-76)
Pre- és perimenopauzális	28/119 (23,5%)
Posztmenopauzális	91/119 (76,5%)
Primer tumor mérete átlagosan	29 mm (18-50)
ER- és/vagy PR-receptorstátusz	ER/PR poz./ismeretlen 98/119 (82,3%)
Műtét fajtája	84 (70,6%) radikális műtét, 28 (23,5%) konzerváló műtét, 7 beteg (5,9%) inop.
Axilláris státusz	28 beteg (23,5%) N0, 91 beteg (76,5%) N1-3, a poz. csomók száma átlag 6,6

3. táblázat. Az áttétek főbb jellemzői

A műtéttől az áttét kialakulásáig eltelt átlagos idő	30,5 hónap (0-80)
Egy csonton induló áttét	14/119 (11,8%)
Több csonton induló áttét	105/119 (88,2%)
Ezekből gerincre lokalizált	63/119 (60%)
A csontokon indult (bone only)	77/119 (64,7%)
Máshol indult (bone plus)	42/119 (35,3%)

4. táblázat. A kezelések főbb jellemzői

Összes infúzió száma/betegenkénti átlag	Összesen 1380 / átlag 11,6 ciklus
Endokrin kezelést is kapott	98/119 (82,3%)
Kemoterápiát is kapott	77/119 (64,7%)
Kemo- és endokrin kezelést is kapott	56/119 (47,1%)
Irradiációt is kapott	84/119 (70,5%)
Orthopaediai műtétek száma	6/119 (5,0%)
Gerincvelő-kompressziók száma	2/119 (1,7%)

sok kiadást megspórolhatunk, nem beszélve az életminőségről. A pamidronát kezelés tehát klinikailag és gazdaságilag is hasznos (5).

Nem egészen így foglal állást Hillner (41), aki szerint bár a pamidronát kezelés valóban hatásos az emlőrák súlyos mellékhatásának megelőzésére, azonban általános használata az egyes elkerült szkeletális események „standard” kezeléséhez viszonyítva túl sokba kerül. Tudni kell, hogy az értékelés a számunkra hihetetlenül magas amerikai „standard” sebészeti és sugaras költségekkel és gyógyszerárakkal számol.

Más cost-effectiveness tanulmányok arra hívják fel a figyelmet, hogy a szkeletális történések kórházi ellátása ugyanannyiba kerül, akár kapott a beteg biszfoszfonátot, akár nem (6, 32). Ez a megállapítás így túl egyszerű, mert valójában a kórházi ápolások száma jóval kevesebb, az ellátás pedig rövidebb biszfoszfonátok alkalmazása esetén, ismételen nem is beszélve az életminőségről.

Egyébként a szupportív kezelések és ezen belül a pamidronát kezelés ára általában nem gördít akadályt a használat elé: 1997-ben 80%-kal, 1998-ban 61%-kal nőttek a pamidronát eladások, ami arra utal, hogy a kezelést a világban egyre szélesebb körben akceptálják (72).

Akár így, akár úgy, a csontáttétek gyakorisága és a biszfoszfonátokkal szerzett kiemelkedő tapasztalatok miatt a biszfoszfonátok adagolása mindenképpen a csontokba metasztatizált emlőrák standard kezelési módjának tekinthető.

## Saját anyagunk

A pamidronátot (Aredia®) hazai bevezetése óta rendszeresen használjuk radiológiailag és/vagy izotóposan igazolt csontáttétes betegek kezelésére. Az 1999. augusztus – 2001. április között eltelt 21 hónapban az Uzsoki u. Kórház Onkoradiológiai Központ Ambulanciáján 119 értékelhető emlőrákos beteget kezeltünk Aredia-infúziókkal csontáttétek miatt. A betegek 2 órás ambulanter infúzióban 90-120 mg pamidronátot kaptak 3-4 hetes időközökben. Placebóval nem végeztünk összehasonlítást, mert „közkórházi” körülmények között (clinical trial-en kívül) ez nem lett volna etikus. A beteganyag főbb jellemzőit a 2. táblázatban közöljük.

A 3. táblázatban látjuk a csontáttétek főbb jellemzőit, ahol megkülönböztetjük az egy csontra lokalizált eseteket a multiplex áttétektől és a gerincoszlopra lokalizált esetektől, valamint az áttétképződés indulásakor egyedül a csontokra („bone only”), illetőleg a csontokra és más szervekre („bone plus”) is kiterjedt folyamatokat. A 4. táblázatban részletezzük csontáttétes emlőrákos betegeink kezelési adatait. Külön táblázatban láthatók az eredmények (5. táblázat): a betegek kb. 60%-ánál az első napokban-hetekben lényeges javulás lépett fel, és ez hónapokig fennállt. A betegek állapota a későbbiekben természetesen – a betegség természeténél fogva – fokozatosan romlott, a megfigyelési időszak alatt 35 (29,4%) beteget vesztettünk el rendszerint zsigeri/ agyi áttétek következtében. A progresszió sebessége egyértelmű-

5. táblázat. A pamidronát infúziók utáni változások a 3. hónap végén

Infúzió utáni láz	32/119 (26,8%)
Infúzió utáni influenzaszerű tünetek	60/119 (50,4%)
<i>Csontfájdalom</i>	
Lényegesen/ teljesen javult	7/119 (5,9%)
Mérséklődött	65/119 (54,6%)
Nem változott	37/119 (31,1%)
Romlott	10/119 (8,4%)
<i>Mozgásképesség, életminőség</i>	
Lényegesen/ teljesen javult	18/119 (15,1%)
Javult	49/119 (41,2%)
Nem változott	39/119 (32,8%)
Romlott	13/119 (10,9%)

6. táblázat. A SeCa és az ALP átlagos értékeinek alakulása az első 6 ciklus során

	Kiindulás	1. hó	2. hó	3. hó	4. hó	5. hó	6. hó
SeCa	2,62	2,31	2,36	2,21	2,28	2,20	2,14
ALP	346	320	328	352	390	478	585

en függött a többi szerv állapotától, a receptor-státustól, a primer kezelés és az áttétek megjelenése között eltelt időtől. A 6. táblázatban a szérum kalcium és az alkalikus foszfatáz (ALP) első hat hónapi változásait közöljük, a SeCa egyértelműen csökkent (a kiinduló érték 2,62, range 4,30-1,76 volt), az ALP sajnos a csaknem mindenütt bekövetkező progresszió miatt fokozatosan romlott (a kiinduló érték 346, range 1790 - 86 volt).

## Következtetés

A 3-4 hetenként kb. 2 órás infúzióban adott pamidronát-kezelés egyszerűen kivitelezhető. Az emlőrákos beteg erős csontfájdalmi lényegesen enyhülnek, mozgásképessége, életminősége szinte azonnal javul. Szkeletális komplikációk a vártnál ritkábban lépnek fel, a műtétek egy része is elkerülhető. Az emlőrákban várható gyakori csontmegbetegedés, az infúziós kezelés kiváló és jól dokumentált eredményei és minimális mellékhatása miatt a biszfoszfonátok az emlőrák csontáttétes eseteiben standard kezelésként javasolhatók. Egy fokozottan veszélyeztetett betegcsoport kiválasztása esetén adjuváns használata is indokolt lehet.

## Irodalom

- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. 602 long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. J Clin Oncol 16:593-602, 1998
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 334:488-493, 1996

3. Berenson JR. Biology and bisphosphonate therapy in myeloma and novel approaches to metastatic bone diseases. ASCO Educational Book pp. 142-151, 2001
4. Berenson JR, Vescio R, Henick K, et al. A phase I open label, dose ranging trial of intravenous bolus zoledronic acid, a novel bisphosphonate, in cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer* 91:144-154, 2001
5. Beusterien KM, Hill MC, Ackerman SJ, et al. The impact of pamidronate on inpatient and outpatient services among metastatic breast cancer patients. *Support Care Cancer* 9:169-176, 2001
6. Biermann WA, Cantor RI, Fellin FM, et al. An evaluation of the potential cost reductions from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast to bone. *Bone* 12 (Suppl.1):37-42, 1991
7. Bishop NJ, Plotkin H, Travers R, et al. Effect of two years of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia. *Bone* 22 (Suppl.3): Abstr. B 35, 54S, 1998
8. Body JJ, Bartl R, Burkhardt P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *International Bone and Cancer Study Group. J Clin Oncol* 16:3890-3899, 1998
9. Body JJ, Lichinitser MR, Diel IJ, et al. Double-blind placebo controlled trial of ibandronate in breast cancer metastatic to bone. *Proc ASCO* 18:575a, 1999
10. Body JJ. Bisphosphonates in oncology: Current status and perspectives. 11th MASCC International Symposium: Supportive Care in Cancer, Nice, 1999, Abstr.73.
11. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcaemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 14:1557-1661, 1999
12. Buckler HM, Mercer SJ, Hollis S, et al. Pamidronate: A study of the two high dose regimens in resistant Paget's disease of bone. *Bone* 22 (Suppl.3) Abstr. B 40, 55S, 1998
13. Burckhardt P, Thiébaud D, Perey L, et al. Treatment of tumor induced osteolysis by APD. *Recent Results Cancer Res* 116:54-66, 1989
14. Carron CP, Myer DM, Engelman VW, et al. Peptidomimetic antagonist of avb3 inhibit bone resorption by inhibiting osteoclast bone resorptive activity, not osteoclast adhesion to bone. *J Endocrinol* 165:587-598, 2000
15. Coleman RE, Purohit OP. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treat Rev* 19:79-103, 1993
16. Coleman RE, Vinholes J, Abbey ME, et al. Double-blind randomised trial of pamidronate (Aredia) for the palliative treatment of metastatic bone disease. *Proc ASCO* 15:528, 1996
17. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following recurrence from breast cancer. *Br J Cancer* 17:336-340, 1998
18. Coleman RE, Woll PJ, Miles M, et al. Treatment of bone metastases from breast cancer with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). *Br J Cancer* 58:621-625, 1988
19. Coleman RE. Uses and abuses of bisphosphonates. *Ann Oncol* 11(Suppl.3):179-184, 2000
20. Coleman RE. Management of bone metastases. *Oncologist* 5:463-470, 2000
21. Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, et al. Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. *J Clin Oncol* 23:3925-3935, 2000
22. Conte PF, Mauriac L, Calabresi F, et al. Delay in progression of bone metastases treated with intravenous pamidronate: Results from a multicentre randomised controlled trial. *J Clin Oncol* 14:2551-2559, 1996
23. Costa L, Coleman R, Quintela A, et al. Therapy of bone metastases with high-dose pamidronate. *Bone* 22(Suppl.3): Abstr B 46, 56S, 1998
24. Coukell AJ, Markham A. Pamidronate - review of its use. *Drugs Aging* 12:149-168, 1998
25. Diel IJ, Lichinitser MR, Body JJ, et al. Improvement of bone pain, quality of life and survival time of breast cancer patients with metastatic bone disease treated with intravenous ibandronate. *Eur J Cancer* 35(Suppl.4): 269, 1999
26. Diel IJ, Solomayer E-F, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339:357-363, 1998
27. Diel IJ. Antitumor effects of bisphosphonates. First evidence and possible mechanisms. *Drugs* 59:391-399, 2000
28. Dodwell DJ, Howell A, Morton A, et al. Pamidronate (APD) treatment of skeletal metastases from breast cancer. In: Rubens RD (ed.) *The Management of Bone Metastases and Hypercalcaemia by Osteoclast Inhibition*, Hogrefe & Huber, Bern, 1990, pp.62-75
29. Dodwell DJ. Malignant bone resorption: cellular and biochemical mechanisms. *Ann Oncol* 3:257-267, 1992
30. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 89:363-368, 2000
31. Donáth J, Fornet B, Poór Gy. Bisphosphonate treatment of Paget's disease of bone with pamidronate. *Bone* 22(Suppl.3): Abstr. B 48, 57S, 1998
32. Dranitsaris G, Hsu T. Cost utility analysis of prophylactic pamidronate for the prevention of skeletal related events in patients with advanced breast cancer. *Support Care Cancer* 7:271-279, 1999
33. Elomaa I, Blomquist C, Porkka L, et al. Treatment of skeletal disease in breast cancer: A controlled clodronate trial. *Bone* 8(Suppl.):53-56, 1987
34. Elomaa I, Blomquist C, Porkka, et al. Clodronate for osteolytic metastases due to breast cancer. *Biomed Pharmacother* 42:111-116, 1998
35. Fleisch H. Bisphosphonates: A new class of drugs in diseases of bone and calcium metabolism. In: Brunner KW, Fleisch H, Senn H-J. (eds.) *Bisphosphonates and Tumor Osteolysis*. Berlin, Springer, 1989, pp. 1-28
36. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture in vivo. *Science* 165:1264-1266, 1969
37. Fleisch H. Pathogenesis of tumor-induced osteolysis and mechanisms of action of bisphosphonates. 11th MASCC Intersymposium: Supportive Care in Cancer, Nice, 1999, Abstr.71.
38. Glover D, Lipton A, Keller A, et al. Intravenous pamidronate disodium treatment of bone metastases in patients with breast cancer. A dose seeking study. *Cancer* 74:2949-2955, 1994
39. Gucaip R, Ritch P, Wiernick PH, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcaemia. *J Clin Oncol* 10:134-142, 1992
40. Hall DG, Stoica G. Effect of the bisphosphonate rise-dronate on bone metastases in a rat mammary adenocarcinoma model system. *J Bone Mineral Res* 9:221-230, 1994
41. Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, et al. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 18:72-79, 2000
42. Honore P, Luger NM, Sabino AC, et al. Osteoprotogerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction. Skeletal pain and pain-related neurochemical re-organisation of the spinal cord. *Nat Med* 6:521-528, 2000
43. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, 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* 335:1785-1791, 1996
44. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate: Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16:2038-2044, 1998
45. Hultborn R, Ryden S, Gunderson S, et al. Efficacy of pamidronate on skeletal complications from breast cancer metastases. A randomised prospective double blind placebo controlled trial. *Acta Oncol* 35:73-74, 1996
46. Hunt L. Bisphosphonates get a break in advanced breast cancer. *Inpharma* 1272:6-7, 2001
47. Jeal W, Barradell LB, McTavish D. Alendronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 53:415-434, 1997
48. Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates on hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res* 11: 269-280, 1973
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. Kawamura C, Kizaki M, Yamato K, et al. Bone morpho-



- genetic protein-2 induces apoptosis in human myeloma cells with modulation of STAT3. *Blood* 96:2005-2011, 2000
51. Kelliham MJ, Mangino PD. Pamidronate. *Ann Pharmacother* 26:1262-1269, 1992
  52. Koeberle D, Bacchus L, Thuerlimann B, et al. Pamidronate treatment in patients with malignant osteolytic bone disease and pain. *Support Care Cancer* 7:21-27, 1999
  53. Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi O, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397:315-323, 1999
  54. Krempien B, Wingen F, Eichmann T, et al. Protective effect of a prophylactic treatment with the bisphosphonate 3-amino-1-hydroxypropane-1,1 bisphonic acid on the development of tumor osteopathies in rat: experimental studies with the Walker carcinosarcoma 256. *Oncology* 45:41-46, 1988
  55. Krempien B. Morphological findings in bone metastasis, tumor-osteopathy and antiosteolytic therapy. In: Diel IJ, Kaufmann M, Bastert G. (eds.) *Metastatic Bone Disease: Fundamental and Clinical Aspects*. Springer, Berlin 1994, pp.59-85
  56. Kristensen B, Ejlersen B, Mouridsen HT, et al. Survival in breast cancer patients after the first episode of hypercalcaemia. *J Intern Med* 244:189-198, 1998
  57. Laitinen K, Patronen A, Harju P, et al. Timing and food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone* 27:293-296, 2000
  58. Liberato NL. Pamidronate for breast cancer patients with skeletal metastases: a Markov tree-based cost-utility analysis. *Value Health* 3:350, 2000
  59. Lin HJ. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85, 1996
  60. Lipton A, Glover D, Harvey H, et al. Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol* 5:S31-S35, 1994
  61. Lipton A, Theriault R, Leff R, et al. Reduction of skeletal-related events in advanced breast cancer: endocrine therapy plus pamidronate. *New Options for the Therapy of Advanced Breast Cancer. 21th ESMO Congress, Vienna, 1996*. pp. 43-48
  62. Lipton A, Coleman R, Mundy G. Bone metastases-management. *ASCO Educational Book* 216, 1998
  63. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, 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* 88:1082-1090, 2000
  64. Lipton A. Bisphosphonates and breast carcinoma. *Cancer* 80:1668-1673, 1997
  65. Luckman SP, Hughes DE, Russel RGG, et al. The effect of bisphosphonates on macrophage apoptosis and isolated calvariae can be overcome by addition of intermediates of the mevalonate pathway. *Bone* 22 (Suppl.3): Abstr.B 17, 49S, 1998
  66. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 69:1-18, 1997
  67. Morton AR, Cantrill JA, Pillai GV, et al. Sclerosis of lytic bone metastases after disodium aminohydroxypropylidene disphosphonate (APD) in patients with breast carcinoma. *Br Med J* 297:772-773, 1988
  68. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 286:1946-1949, 1999
  69. Mundy GR. Advances in the biology and treatment of metastatic bone disease. *ASCO Educational Book*, 164-172, 2001
  70. Muratori F, Grattieri A, Zurleni F, et al. Long-term treatment of primary hyperparathyroidism with disodium pamidronate (APD). *Bone* 22 (Suppl.3): Abstr B 63, 61S, 1998
  71. Nemoto R, Uchida K, Tsutsumi M, et al. A model of localized osteolysis induced by the MBT-2 tumor in mice and its responsiveness to etidronate disodium. *J Cancer Res Clin Oncol* 113:539-543, 1987
  72. Novartis Pharmaceutical Corp: 1998 Annual Report. [Http://www.novartis.com](http://www.novartis.com)
  73. Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 95:297-304, 1993
  74. Orlewska E. Comparison of costs and effects of prophylactic pamidronate for the prevention of skeletal related events in patients with advanced breast cancer in Poland (cost-effectiveness and cost-utility analysis). *Value Health* 3:351, 2000
  75. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis J, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11:59-65, 1993
  76. Plotkin H, Bishop NJ, Pauch F, et al. Rapid positive response to pamidronate in children under two years of age affected with type III osteogenesis imperfecta. *Bone* 22 (Suppl.3): Abstr B 65, 61S, 1998
  77. Powles TJ, Paterson AHG, Nevantaus A, et al. Adjuvant clodronate reduces the incidence of bone metastases in patients with primary operable breast cancer. *Proc ASCO* 17:468a, 1998
  78. Purohit OP, Kanis J, Coleman R, et al. Randomised double-blind comparison of single infusions of pamidronate or clodronate for hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 72:1289-1293, 1995
  79. Richards M, Braysher S, Gregory W, et al. Advanced breast cancer: Use of resources and cost implications. *Br J Cancer* 67:856-860, 1993
  80. Saarto T, Blomquist C, Virkkunen P, et al. No reduction of bone metastases with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Proc ASCO* 18:128a, 1999
  81. Sansoni LN, Necciari J, Thiercelin JF. Human pharmacokinetics of tiludronate. *Bone* 17 (Suppl. 5):479-483, 1995
  82. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cells lines. *Br J Cancer* 82:1459-1468, 2000
  83. Service RF. Tissue engineers build new bone. *Science* 289:1498-1499, 2000
  84. Shipman CM, Croucher PI, Russell RG, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cells. *Bone* 22 (Suppl.3): Abstr. B 25, 51S, 1998
  85. Silletti S, Kessler T, Goldberg J, et al. Disruption of matrix metalloproteinase 2 binding to integrin avb3 by anorganic molecule inhibits angiogenesis and tumor growth in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:119-124, 2001
  86. Takahashi S, Yoshida N, Koizumi M, et al. Biochemical markers of bone metabolism predict prognosis in patients with bone metastases in breast cancer. *Proc 23rd San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Abstr.407, 2000*
  87. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate and chemotherapy: reduction of skeletal complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases. *New Options for the Therapy of Advanced Breast Cancer. 21th ESMO Congress Vienna, 1996*. pp. 33-41.
  88. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial - Protocol 18 Aradia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 17:846-854, 1999
  89. Thürlimann B, Waldburger R, Senn H-J, et al. Plicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: A prospective randomized cross-over trial. *Ann Oncol* 3:619-623, 1992
  90. Van Holten-Verzantvoort AT, Bijvoet OLM, Hermans J. Reduced morbidity from skeletal metastases in breast cancer patients during long term bisphosphonate (APD) treatment. *Lancet* ii:983-985, 1987
  91. Van der Pluijm G, Lowik C, Papapoulos S. Tumor progression and angiogenesis in bone metastases from breast cancer: new approaches to an old problem. *Cancer Treat Rev* 26:11-27, 2000
  92. Vinholes J, Eastell R, Coleman R, et al. Metabolic effects of pamidronate in patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 73:1089-1095, 1996
  93. Vinholes J, Guo C-Y, Purohit OP, et al. Evaluation of new bone resorption markers in a randomized comparison of pamidronate or clodronate for hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol* 15:131-138, 1997
  94. Yoneda T, Michigami T, Yi B, et al. Use of bisphosphonates for the treatment of bone metastasis in experimental animal models. *Cancer Treat Rev* 25:293-299, 1999