

Rev. Soc. Esp. Dolor
8: 553-559; 2006

Revisión de las implicaciones clínicas del ácido zoledrónico en el tratamiento del dolor

M. A. Vidal¹, D. Benitez², L. M. Torres³.

Vidal M. A., Benitez D, Torres L. M.

Clinical implications of zoledronic acid for the treatment of pain

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

2.1. EFICACIA

2.2. EFECTOS ADVERSOS

2.3. COSTE EFECTIVIDAD

3. DISCUSIÓN

4. BIBLIOGRAFÍA

SUMMARY

Introduction

Bone approximately represents 40% of cancer recurrences, with a higher incidence in patients with multiple myeloma, breast, lung and prostate cancer. Bone pain is the most frequent and considerably affects patients' life quality. Although resolution is not possible, symptom control is. Biphosphonates are powerful inhibitors of normal and pathological bone resorption and have an important effect on bone metastasis. Zoledronic acid is the most frequently used biphosphonate for this purpose. It has been approved for the prevention of complications related to bone metastasis in multiple myeloma, prostate, breast, lung cancer and other types of solid tumours. It is also approved for the treatment of tumour-induced hypercalcemia. The European Commission has authorized the use of zoledronic acid for the treatment of Paget disease.

Effectiveness

Several studies demonstrate the effectiveness of zoledronic acid for the treatment of diverse conditions. In vitro studies showing the antitumour activity of zoledronic acid have been carried out. It has also been shown that it can have an additive or synergistic effect with other antitumour agents. Multiple in vivo studies demonstrate that zoledronic acid can inhibit the formation or progression of bone metastasis and reduce the growth of bone tumour.

Adverse effects

Biphosphonates can cause renal adverse effects, related to dose and rate of infusion when administered intravenously. In vitro studies demonstrate a better tolerance of zoledronic acid when compared to pamidronate. Clinical trials have shown an acceptable security profile in patients with bone metastasis and hypercalcemia of tumour origin. Reported adverse events were flu-like symptoms, gastrointestinal reactions, anemia, weakness, cough, dyspnea and edema.

¹ Medico Adjunto. Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

H.U. Puerta del Mar. Cádiz.

² Medico Residente. Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

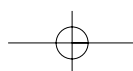
H.U. Puerta del Mar. Cádiz.

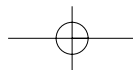
³ Jefe de Servicio. Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

H.U. Puerta del Mar. Cádiz.

Recibido: 12/03/2006

Aceptado: 13/06/2006





Cost-effectiveness

The economic cost of cancer-related skeletal complications is very high, also due to the cost of radiotherapy and hospital stay. The great variability of cost in patients with advanced cancer makes the analysis difficult.

Discussion

Considering the existing evidence of the antitumour activity of zoledronic acid, it is necessary to elucidate the mechanisms involved and to determine the most effective dose, in order to maximize this potential effect. The objectives that must be considered when bone metastasis are diagnosed should be focused in the most suitable moment to start the treatment with zoledronic acid, as well as its duration depending on the therapeutic answer. © Sociedad Española del Dolor. Published by SED.

Key words: Biphosphonates, zoledronic acid, Paget disease, bone metastasis.

RESUMEN

Introducción

El hueso representa aproximadamente el 40% de las primeras recurrencias del cáncer, presentando una mayor incidencia en pacientes a los que se ha diagnosticado mieloma múltiple, cánceres de mama, pulmón y próstata. El dolor óseo es el tipo de dolor oncológico más frecuente y constituye un síntoma que afecta de forma considerable la calidad de vida del paciente. Se trata de un proceso que no podemos curar, pero si se ha conseguido un buen control de sus síntomas. Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea normal y patológica, con un importante impacto en el tratamiento de las metástasis óseas. El ácido zoledrónico es el bifosfonato más utilizado para el tratamiento de las metástasis óseas. Está aprobado para la prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias avanzadas que afectan al hueso: mieloma múltiple, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer pulmonar y otros tipos de tumores sólidos. También está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral. La Comisión Europea ha autorizado la comercialización del ácido zoledrónico para el tratamiento de la enfermedad de Paget.

Eficacia

Son diversos los estudios que demuestran la eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de diversas patologías. Se han llevado a cabo múltiples estudios in vitro que ponen de manifiesto la actividad antitumoral del ácido zoledrónico. También se ha demostrado que la administración de estos fármacos puede producir un efecto aditivo o sinérgico con otros agentes antitumorales. Se han realizado múltiples estudios in vivo que demuestran que el ácido zoledrónico puede inhibir la formación o progresión de las metástasis óseas y/o reducir el crecimiento del tumor óseo.

Efectos adversos

Los bifosfonatos pueden producir efectos adversos a nivel renal, que en caso de administración intravenosa parecen estar relacionados con la dosis administrada y el tiempo de perfusión, aumentando al aumentar la velocidad de perfusión. Estudios in vitro e in vivo han demostrado que la tolerabilidad renal del ácido zoledrónico es mayor que la del pamidronato. En los ensayos clínicos en pacientes con metástasis óseas e hipercalcemia de origen tumoral, el ácido zoledrónico presentó un perfil de seguridad aceptable. Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron: síndrome seudogripal, reacciones gastrointestinales, anemia, debilidad, tos, disnea y edema.

Coste efectividad

El costo económico de las complicaciones esqueléticas relacionadas con la neoplasia es muy elevado, contribuyendo al incremento del coste la radioterapia ósea y el ingreso hospitalario. No obstante existe una gran variabilidad de los costos en pacientes con cáncer en estadio avanzado, lo que dificulta la obtención de resultados.

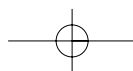
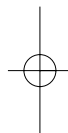
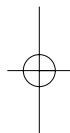
Discusión

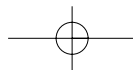
Teniendo en cuenta la evidencia existente de la actividad antitumoral que posee el ácido zoledrónico, debemos centrarnos en el conocimiento de los mecanismos implicados y poder determinar la dosis más efectiva para poder maximizar este potencial efecto antitumoral. Los objetivos que debemos plantearnos ahora ante un paciente diagnosticado de metástasis ósea, se basan en establecer el momento adecuado de inicio de tratamiento con ácido zoledrónico así como la duración del mismo en función de la respuesta terapéutica. © Sociedad Española del Dolor. Publicado por la SED.

Palabras clave: bifosfonatos, ácido zoledrónico, enfermedad de Paget, metástasis óseas.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor óseo es el tipo de dolor oncológico más frecuente y constituye un síntoma que afecta de forma considerable la calidad de vida del paciente. El hueso es el lugar más frecuente de metástasis, (1,2) que representan aproximadamente el 40% de las primeras recurrencias del cáncer, presentando una mayor incidencia en pacientes a los que se ha diagnosticado mieloma múltiple, cánceres de mama, pulmón y próstata. La mayoría de las metástasis óseas tienen lugar en vértebras y huesos largos proximales, que son los que soportan mayor peso, con el





consiguiente aumento del riesgo. Cuando existe una complicación por fractura, hipercalcemia, dolor o compresión de la médula espinal, la calidad de vida de la paciente puede verse gravemente afectada. Debemos tener en cuenta que se trata de un proceso que no podemos curar, pero si se ha conseguido un buen control de sus síntomas.

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea normal y patológica, con un importante impacto en el tratamiento de las metástasis óseas (3-7).

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar para la hipercalcemia asociada a procesos malignos consistía en la administración endovenosa de 90 mg de pamidronato. No obstante, basándose en diversos estudios, el ácido zoledrónico se ha convertido en el nuevo tratamiento estándar.

2. EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Los bifosfonatos son agentes que inhiben selectivamente la resorción ósea osteoclástica; no obstante los mecanismos de este proceso sólo son parcialmente comprendidos.

El trabajo pionero de Fleisch y colaboradores demuestra que los bifosfonatos no sólo inhiben la disolución de los cristales de hidroxapatita, sino que también actúan sobre el metabolismo y función de los osteoclastos (8). Los bifosfonatos son liberados durante la resorción ósea e internalizados por los osteoclastos, permitiendo la inhibición de la resorción ósea y favoreciendo la inducción de la apoptosis de los osteoclastos (5-10).

Químicamente los bifosfonatos consisten en un eje fósforo-carbono-fósforo y dos cadenas adicionales de estructura variable, que les confiere las propiedades farmacológicas. La potencia de acción de los bifosfonatos proviene de las cadenas laterales unidas al núcleo común. Existen dos tipos de bifosfonatos, los nitrogenados y los no nitrogenados, siendo los primeros más potentes (11).

El ácido zoledrónico, desarrollado por Novartis®, es un bifosfonato de tercera generación con un segundo átomo de nitrógeno localizado en una posición crucial para producir un grupo de sustitución imidazol heterocíclico, responsable de la mayor potencia y relación terapéutica al compararlo con otros bifosfonatos.

Es el bifosfonato más utilizado para el tratamiento de las metástasis óseas. Está aprobado para la prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias avanzadas que afectan al hueso: mieloma

múltiple, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer pulmonar y otros tipos de tumores sólidos. Novartis® ha recibido la autorización de comercialización para esta indicación en más de 80 países, entre los que se encuentran los estados miembros de la Unión Europea y EE.UU.

El ácido zoledrónico también está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia de origen tumoral, una complicación metabólica del cáncer que constituye una amenaza vital si no se trata.

La Comisión Europea ha autorizado la comercialización del ácido zoledrónico, para el tratamiento de la enfermedad de Paget.

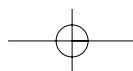
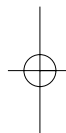
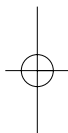
Aclasta® es la marca comercial del ácido zoledrónico 5 mg comercializado en Europa y en los demás países excepto en EE.UU, donde el nombre comercial está en proceso de revisión.

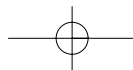
2.1. Eficacia

Son múltiples los estudios que demuestran la eficacia del ácido zoledrónico en el tratamiento de diversas patologías.

La principal ventaja del ácido zoledrónico sobre el pamidronato en el tratamiento de la enfermedad de Paget reside en su mayor potencia antirresortiva. De los diversos bisfosfonatos estudiados, el ácido zoledrónico es el que ha mostrado una mayor potencia en los modelos preclínicos de la resorción ósea por osteoclastos. Según los estudios clínicos el pamidronato tiene una potencia 4-20 veces superior al etidronato y el ácido zoledrónico tiene una potencia antirresortiva 100-850 veces superior a la del pamidronato (7,12). Hay estudios en los que al comparar el efecto en el metabolismo óseo in vivo del zoledrónico con pamidronato se observa que tras 10 días de tratamiento con ácido zoledrónico en ratas resultó ser 230 veces más potente que el pamidronato a la hora de inhibir la resorción ósea tanto in vitro como in vivo (13-15).

El ácido zoledrónico posee mayor eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Paget que el risedronato, ambos considerados como los bifosfonatos más potentes (15). En un estudio controlado, randomizado, a doble ciego de seis meses de duración que comparaban una infusión de 15 min. de 5 mg de ácido zoledrónico cada 60 días con la administración de 30 mg al día de risedronato por vía oral, se llegaba a la conclusión de que una única infusión de ácido zoledrónico produce una respuesta más rápida, completa y duradera que el tratamiento con risedronato (16).





Es el único bifosfonato con eficacia demostrada (en ensayos clínicos aleatorizados de Fase III) para el tratamiento de las metástasis óseas en una amplia gama de tumores.

Mundy y colaboradores llevaron a cabo una revisión de los estudios preclínicos con bifosfonatos, observando una reducción de las metástasis óseas (17). Green JR también realizó una revisión preclínica de los efectos antitumorales de los bifosfonatos (18). Partiendo de estos efectos se proponían una variedad de potenciales mecanismos que los justifiquen: efectos indirectos del crecimiento de células tumorales en el hueso mediante la inhibición de la resorción ósea y osteoclastogénesis; inducción de la apoptosis de las células tumorales; inhibición de la adhesión de estas células a la matriz extracelular; reducción del potencial metastático e inhibición de la angiogénesis.

Se han realizado múltiples estudios *in Vitro* que ponen de manifiesto la actividad antitumoral del ácido zoledrónico (19-22). Corey y colaboradores estudiaron el efecto del ácido zoledrónico sobre metástasis óseas en ratas, llegando a la conclusión de que el ácido zoledrónico no afectaba al crecimiento del tumor prostático, pero sí inhibía el crecimiento de las metástasis osteoblásticas y osteolíticas, presentando un efecto antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo* (22).

Los estudios *in Vitro* también han demostrado que la administración de estos fármacos puede producir un efecto aditivo o sinérgico con otros agentes antitumorales (23-29). Estos estudios han demostrado que el ácido zoledrónico puede incrementar los efectos citostáticos y citotóxicos de los agentes antineoplásicos estándar.

Partiendo de los resultados de estos estudios *in Vitro*, se han realizado múltiples estudios *in vivo* que demuestran que el ácido zoledrónico puede inhibir la formación o progresión de las metástasis óseas y/o reducir la carga tumoral (22, 30-37).

- Varios estudios han demostrado una reducción de la osteolisis inducida por el tumor y del crecimiento del tumor esquelético tras el tratamiento con ácido zoledrónico en casos de mieloma múltiple (31).
- Numerosas publicaciones han reportado una inhibición en la progresión de metástasis óseas y el desarrollo de nuevas metástasis en el cáncer de mama (32,33). Así como el sinergismo con la quimioterapia (34).
- Estudios en el cáncer de próstata también han

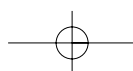
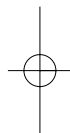
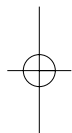
confirmado estos resultados (22). La objetivación de una reducción sérica de los niveles de antígenos específico prostático confiere una evidencia de la actividad antitumoral del ácido zoledrónico en este estudio. También se ha llevado a cabo un estudio para demostrar el potencial efecto preventivo de metástasis óseas del ácido zoledrónico en modelos animales de cáncer de próstata (38).

2.2. Efectos adversos

Los bifosfonatos pueden producir efectos adversos a nivel renal, relacionados con la estructura principal que comparten estos fármacos y no con las diferencias en las cadenas laterales. En caso de administración intravenosa estos efectos parecen estar relacionados con la dosis administrada y el tiempo de perfusión, aumentando al aumentar la velocidad de perfusión (39-41). La administración de altas dosis de los bifosfonatos de primera generación y de menor potencia necesitaba infusiones de larga duración para asegurar la seguridad renal (42). Sin embargo, los nuevos bifosfonatos nitrogenados de mayor potencia son efectivos a concentraciones mucho más bajas, permitiendo una perfusión intravenosa más corta (43,44).

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la tolerabilidad renal del ácido zoledrónico es mayor que la del pamidronato (45,46). No obstante, antes de administrar cada dosis de ácido zoledrónico, se recomienda valorar los niveles de creatinina sérica, así como tener precaución cuando se use en pacientes con sensibilidad al ácido acetilsalicílico, o junto con aminoglucósidos, diuréticos del asa y otros fármacos que pueden ser nefrotóxicos. Debido al riesgo de deterioro clínicamente importante de la función renal, las dosis individuales de ácido zoledrónico no excederán de 4 mg y la duración de la infusión no será inferior a 15 min. en 100 ml de disolvente.

En cuanto a otros efectos secundarios, en los ensayos clínicos en pacientes con metástasis óseas e hipercalcemia de origen tumoral, el ácido zoledrónico presentó un perfil de seguridad aceptable. Los acontecimientos adversos comunicados con más frecuencia fueron: síndrome seudogripal (fiebre, escalofríos, artralgias, mialgias, dolor óseo), fatiga, reacciones gastrointestinales, anemia, debilidad, tos, disnea y edema. Pudiendo aparecer también elevación en los niveles de calcio, magnesio o fósforo en sangre.



No se debe usar el ácido zoledrónico durante el embarazo y está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente importante al ácido zoledrónico o a otros bisfosfonatos, así como a cualquiera de los excipientes de la especialidad.

Se ha comunicado osteonecrosis mandibular en pacientes cancerosos que recibían tratamiento con bisfosfonatos, quimioterapia y/o corticoides. La mayoría de los casos comunicados se han asociado con intervenciones dentales como la extracción de dientes. En pacientes que presenten factores de riesgo concurrentes, se practicará exploración dental y tratamiento odontológico preventivo apropiado antes del tratamiento con bisfosfonatos. Mientras dure el tratamiento, estos pacientes evitarán, en la medida de lo posible, las intervenciones dentales invasivas. No se dispone de datos acerca de si la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que necesitan intervenciones dentales. No se ha establecido una relación causal entre la necrosis mandibular y el uso de bisfosfonatos.

2.3. Coste-efectividad

En la enfermedad de Paget, si tenemos en cuenta el tiempo que los pacientes que recibiendo este tratamiento permanecen con los niveles de fosfatasa alcalina controlados, podemos afirmar que se trata de un fármaco coste efectivo respecto al resto de tratamientos disponibles.

En los casos de neoplasia, para valorar el impacto económico de la terapia con ácido zoledrónico hay que tener en cuenta el impacto clínico sobre el tratamiento de las enfermedades metastásicas de los diferentes tumores. El costo económico de las complicaciones esqueléticas relacionadas con la neoplasia es muy elevado, contribuyendo al incremento del coste la radioterapia ósea y el ingreso hospitalario.

No obstante, existe una gran variabilidad de los costes en pacientes con cáncer en estadio avanzado, lo que dificulta la obtención de resultados. Entre los estudios realizados al respecto se encuentra un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado por placebo en el que se incluyeron 643 pacientes con cáncer de próstata en estadio avanzado. Estos pacientes recibieron 4 mg de ácido zoledrónico o placebo cada tres semanas durante quince meses y se evaluó la proporción de pacientes que presentaba algún evento relacionado con el esqueleto, así como los costes de utilización de este fármaco y utilización de recursos a

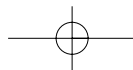
lo largo de todo el estudio (ingresos, consultas ambulatorias, procedimientos, medicaciones concomitantes y cuidados paliativos). Este estudio concluía sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el ahorro en pacientes que recibieron ácido zoledrónico respecto a los que recibieron placebo (47). Por lo que sería interesante llevar a cabo más estudios exhaustivos.

3. DISCUSIÓN

La aparición de los bifosfonatos ha sido crucial en el tratamiento de las metástasis óseas derivadas del cáncer. Los bifosfonatos, y más concretamente el ácido zoledrónico, con una potencia terapéutica muy superior, consiguen con la ayuda de analgésicos y otras medidas terapéuticas como la radioterapia y ciertos isótopos radiactivos, controlar el dolor óseo, el riesgo de fracturas y frenar el desarrollo de nuevas metástasis óseas. Además, ofrece a los pacientes, al personal de enfermería y a los médicos una forma cómoda de administración y pauta posológica. Se administra en perfusión única y presenta una mayor comodidad de uso, al administrarse durante aproximadamente 15 min. Se presenta lista para su uso, sin necesidad de reconstitución.

Teniendo en cuenta la evidencia existente de la actividad antitumoral que poseen los bifosfonatos y más concretamente los de última generación, es de vital importancia el conocimiento de los mecanismos implicados y poder determinar la dosis más efectiva para poder maximizar este potencial efecto antitumoral, solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los objetivos que debemos plantearnos ahora ante un paciente diagnosticado de metástasis ósea, se basan en establecer el momento adecuado de inicio de tratamiento con ácido zoledrónico así como la duración del mismo en función de la respuesta terapéutica. Siendo lo más adecuado mantener el tratamiento durante periodos superiores a seis meses o incluso a lo largo de toda la evolución clínica.

El ácido zoledrónico está siendo estudiado a escala mundial en un programa constituido por una serie de ensayos clínicos multicéntricos, multinacionales e independientes llamado HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incident with Zoledronic acid Once Yearly; resultados clínicos e incidencia reducida con una dosis anual de ácido zoledrónico). Se han reclutado aproximadamente 10000 pacientes, en más de 400 centros de todo el mundo. Con este programa se pretende establecer una pauta posológica de dosis única



con Aclasta® para obtener un beneficio sostenido en el tratamiento de la enfermedad de Paget, así como una dosis anual única para el tratamiento de la osteoporosis. Este programa también incluye estudios sobre la prevención de fracturas de columna y cadera en la osteoporosis postmenopáusia, sobre la prevención de fracturas clínicas posteriores a una fractura de cadera en mujeres y hombres, sobre la osteoporosis masculina, y sobre la osteoporosis inducida por corticoides, así como la prevención de la osteoporosis y el tratamiento de la osteogénesis imperfecta en niños. HORIZON es uno de los programas de evaluación de fármacos más exhaustivo realizado hasta la fecha en el área de las enfermedades óseas metabólicas.

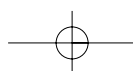
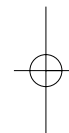
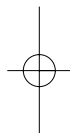
Por último reseñar que aun a pesar de la incapacidad de curar las metástasis óseas, hemos de tener en cuenta la importancia de disminuir el número de metástasis, retrasar su evolución y controlar el dolor que provocan, además de solucionar la hipercalcemia inducida por tumor.

CORRESPONDENCIA:

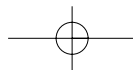
L.M. Torres
lmtorres@arrakis.es

BIBLIOGRAFÍA

- Rubin M A, Putzi M, Mucci N, et al. Rapad ("warm") autopsy study for procurement of metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1038-1045.
- Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000; 31: 578-583.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16: 593-602.
- Body JJ, Baril R, Burckhard P, et al. Current use of bisphosphonates in oncology. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890-3899.
- Flanagan AM, Chambers TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates, osteoclasts and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 407-415.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis-an update. *Horm Metab Res*. 1997; 29: 145-150.
- Shinoda H, Adamek G, Felix R, et al. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 87-99.
- Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-34. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl 2): S66-S80.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88 (Suppl 12) 2961-2978.
- Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023-2031.
- Benford HL, Frith JC, Aureola S, et al. Farnesol and geranyl geraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonates drugs. *Mol Pharmacol*. 1999; 56: 131-140.
- Schenk R, Egger P, Fleisch H, et al. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. 1986; 38: 342-349.
- Green Jr, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res*. 1994;9:745-51.
- Green JR. Skeletal complications of prostate cancer: pathophysiology and therapeutic potential of bisphosphonates. *Acta Oncol*. 2005;44:282-92. Review.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:235-42.
- Reid IR, Miller P, Lyles K. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:898-908.
- Mundy GR, Yoneda T, Hiraga T. Preclinical studies with zoledronic acid and other bisphosphonates: impact on the bone microenvironment. *Semin Oncol* 2001; 28: 35-44.
- Green JR. Bisphosphonates: Preclinical Review. *The Oncologist* 2004; 9: 3-13.
- Tassone P, Tagliaferri P, Viscomi C, et al. Zoledronic acid induces antiproliferative and apoptotic effects in human pancreatic cancer cells in Vitro. *Br J Cancer* 2003; 88: 1971-1978.
- Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, et al. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001; 84: 1126-1134.



21. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000; 82: 1459-1468.
22. Corey E, Brown LG, Quinn JE, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 295-306.
23. Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, et al. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001; 84: 1126-1134.
24. Matsumoto S, Kimura S, Segawa H, et al. Efficacy of combining the third generation bisphosphonate, zoledronate with imatinib mesylate in suppressing small cell lung cancer cell line proliferation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 684.
25. Tassone P, Forciniti S, Galea E, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia* 2000; 14: 841-844.
26. Ullén A, Lennartsson L, Hjelm-Eriksson M, et al. Additive/synergistic anti-tumoral effect on prostate cancer cells in Vitro following treatment with a combination of gemcitabine and zoledronic acid. *Proc Am Soc Oncol* 2003; 22: 432.
27. Vogt U, Wassmann K, Bosse U, et al. Enhancement of breast tumor growth inhibition (BTGI) in Vitro through combination of CMF, epirubicin/cyclophosphamide (EC), epirubicin/paclitaxel (ET) and epirubicin/docetaxel (EDoc) with ibandronate (IB) or zoledronic acid (ZOL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 55.
28. Witters LM, Crispino J, Javeed M et al. Inhibition of growth of a human prostate cancer cell line with the combination of zoledronic acid and a COX-2 inhibitor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 5b.
29. Witters LM, Crispino J, Fraterrigo T, et al. Effect of the combination of docetaxel, zoledronic acid, and a COX-2 inhibitor on the growth of human breast cancer cell lines. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: S92-S97.
30. Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, et al. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases. *Cancer Res* 2001; 61: 4418-4424.
31. Croucher PI, De Raeve H, Perry MJ, et al. Zoledronic acid treatment of 5T2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 482-492.
32. Green J, Gschaidmeier H, Yoneda T, et al. Zoledronic acid potently inhibits tumour-induced osteolysis in two models of breast cancer metastasis to bone. *Ann Oncol* 2000; 11(Suppl 4): S14.
33. Peyruchand O, Winding B, Pecheur I, et al. Early detection of bone metastases in a murine model using fluorescent human breast cancer cells: application to the use of the bisphosphonate zoledronic acid in the treatment of osteolytic lesions. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 2027-2034.
34. Hiraga T, Ueda A, Tamura D, et al. Effects of oral UFT combined with or without zoledronic acid on bone metastasis in the 4T1/luc Mouse breast cancer. *Int J Cancer* 2003; 106: 973-979.
35. Nobuyuki H, Hiraga T, Williams PJ, et al. The bisphosphonate zoledronic acid inhibits metastases to bone and liver with suppression of osteopontin production in mouse mammary tumor. *J Bone Miner Res* 2001; 16(Suppl1): S191.
36. Green JR. Bisphosphonates in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 609-615. Cruz JC, Alsina M, Craig F, et al. Ibandronate decreases bone disease development and osteoclast stimulatory activity in an in vivo model human myeloma. *Exp Hematol* 2001; 29: 441-447.
37. Alvarez A, Westmore M, Galván RJ, et al. Properties of bisphosphonates in the 13762 rat mammary carcinoma model of tumor-induced bone resorption. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5705-5713.
38. Padalecki SS, Carreon M, Grubbs B, et al. Androgen deprivation enhances bone loss and prostate cancer metastases to bone: prevention by zoledronic acid. *Oncology* 2003; 17(Suppl). S32.
39. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *2002 J Natl Cancer Ins* 2002; 94: 1458-1468.
40. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-387.
41. Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP, et al. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983; 1(8322): 471.
42. Zojer N, Keck AV, Pecherstofer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf* 1999; 21: 389-406.
43. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin Oncol.* 2001; 28(2 Suppl 6):17-24.
44. Berenson JR. Zoledronic acid in cancer patients with bone metastases: results of Phase I and II trials. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 Suppl 6): 25-34.



45. Hotte SJ, Webert KE, Major PP. Zoledronic acid: an overview of its current and potential benefits in patients with malignancy. *Today's Therapeutic Trends*. 2002; 20: 197-219.
46. Green JR. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: results of comparative preclinical studies. *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 6):4-10. Review.
47. Reed Sd, Radeva JI, Glendenning Ga, et al. Cost-Effectiveness of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2004; 171: 1537-1542.

