

Kanser Hastalarında Kemik Sorunları

İbrahim YILDIZ, Sevil BAVBEK

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

İleri evre kanserler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar ve kemik destrüksiyonu ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemi gibi iskelet morbiditelerine yol açarlar.¹

Kemik hayat boyunca sürekli şekillenme sürecindedir. İskeletin mekanik bütünlüğünün ve kalsiyum dengesinin sağlanması kemik yıkım ve oluşumundan sorumlu hücrelerin düzen içerisinde birlikteliğiyle sağlanır. Kemik yapım ve şekillenmesinde rol alan fizyolojik birim osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlardan oluşur. Osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Alkalen fosfataz (ALP)'larca zengin olup kalsiyum fosfatın kemikte depolanmasını ayarlamaktadırlar. Osteoblastlar kemiğin esas maddesini oluşturan osteoid salgırlar. Osteositler, mezenşimden gelişen olgun kemik hücreleridir ve bunların bir kısmı ayrılarak hem matriks proteinlerini hem de bunların proteazlarını sentez edebilen osteoblastlara aktive olurlar. Osteositler, kemik dokuda lakun adı verilen boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar, hemopoetik projenitör hücrelerden ayrılır ve osteoblastlarca yapılan yeni matriks bölgelerinde kemik rezorpsiyonu yapabilecek güçlü fagositik hücreler haline gelen özelleşmiş makrofajlardır.²

Kemik metastazlarında en çok aksiyel iskelet tutulur. Kemik iliğinden zengin, geniş kapiller ağına sahip ve yavaş kan akımı olması nedeniyle tümör büyümesi için uygun bir ortam yaratır. En çok lomber, daha sonra sırasıyla torasik ve servikal vertebralara tutulur. Diğer tutulum bölgeleri sıklık sırasına göre pelvis, kaburgalar, sternum, femur, humerus ve kafatasıdır. Tümörler genellikle kemiklere hematogen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılımda görülebilir.³ Hematojen yayılımda, venöz yayılım arteriyel yayılıma nazaran daha sıktır. Venöz yayılım vertebraları çerçeveleyen ince duvarlı Batson pleksusu yoluyla olur. Serviks kanseri gibi pelvik tümörlerde ise lenfatik yayılım görülür. Yada yumuşak doku tümörleri gibi komşu kemik dokusuna direkt olarak yayılırlar. Bunun dışında intraspinal yayılım da olabilir. Bu durum intrakraniyal tümörlerde görülür. Subaraknoid boşluklardan medulla spinalis boyunca tümörler ekilebilir ve vertebralarda lezyonlara yol açabilir. En bariz

örneği çocuklarda görülen medulloblastomların vertebralarda osteoblastik metastazlara yol açmasıdır.

Kemik mikroortamında metastatik hücreler için zengin mitojenler ve agonistler bulunur. Tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır ve kemikte osteolitik yada osteoblastik yanıt oluştururlar. Kanser hücrelerinin kemikteki yayılımı mineralleşmiş kollajen kemik matriksinin yaygın osteolizi ile olabileceği gibi, bazı kemik metastazları özellikle prostat kanserinin sebep olduğu metastazlar kemik yüzeyinde ve hacminde artış ve mineralizasyonda hızlanma ile karakterizedir. Paratiroid hormon (PTH), tiroid hormonları, kortikosteroidler, paratiroid hormon related protein (PTHrP) gibi sistemik faktörler ve interlökinler, TNF alfa-beta, Epidermal growth faktör (EGF), Prostaglandinler (PG), Koloni stimule edici faktörler (GM-CSF) gibi lokal faktörlerin kemik rezorpsiyonunda rolleri vardır. Ayrıca, kemik yıkım veya metabolizma ürünleri ve kemotaktik cevapları, kanser hücrelerinin adezyonu ve matriks invazyonunu artırır. Çünkü iskelette metastatik tümör hücrelerinin yerleşmesi ve büyümeleri onların endotel hücreleri, kemik iliği stroması ve ekstrasellüler matriks üzerindeki özgül bölgelere yapışmalarına bağlıdır.⁴⁻¹⁰

Kanser tiplerine göre kemik metastazı insidansı ve kemik kanserlerinin prognozu değişkendir. Kemik metastazları kadınlarda en çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir. İskelet metastazı, ileri meme ve prostat Ca'da hastaların %70 inde, akciğer, kolon, tiroid ve böbrek gibi diğer kanser tiplerinde ise hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir.

Genel olarak metastatik kemik hastalığında tamamen iyileşme şansı yoktur. Ancak nadir görülen germ hücreli tümörler, yüksek gradlı lenfomalar, papiller veya foliküler tiroid kanserlerinin kemik metastazlarında iyileşme görülebilir. Seminomlarda kemik metastazı nadirdir. Görüldüğünde iyileştirilmesi diğer metastaz yerlerinden daha zordur. İyileşmesi mümkün olmayan kanserlerde ise kemik metastazlarının klinik seyri primer tümörün seyri ile ilişkilidir. Melanomlu ve akciğer kanserli hastalarda ortalama sağkalmı aylarla ölçülürken meme ve prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarının seyri daha yavaştır.

Klinik pratikte en sık karşılaşılan kemik sorunları; periost gerilmesi, intramedüller hipoksi, sinir köklerinde infiltrasyon ve kompresyon, refleks adale spazmı, patolojik kırık oluşumu, direkt kemik invazyonu ve yıkımı, kemik destruksiyonu sonucu açığa çıkan osteoklastlardan salınan sitokinlerin (prostoglandin v.s.) ağrı reseptörlerini aktive etmesi gibi faktörlerle oluşan ağrı, ağrıya bağlı hareket kısıtlılığı, medulla spinalis basısı ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlı kemik iliği supresyonudur.

Kemik Metastazlarının Tanısı

Kemik metastazlarının incelenmesinin iki amacı vardır: 1- Kanser olan veya olmayan bir hastada ağrılı bir lezyonunun tanısının konulması 2-Tedavinin yönlendirilmesi için kanserin evrenmesi. İskelet metastazı saptandığında sadece varlığını bilmek yeterli değildir. Tedaviye başlamadan önce, lezyonun gerçek yeri, yayılma bölgeleri ve derecesi, komplikasyon varlığı, yumuşak doku tutulumu, lezyonun damarlanması ve lezyonun tek lezyon olup olmadığı gibi bilgilerin edinilmesi gerekir.

Kas-kemik ağrısı olan kanser tanılı bir hastada ilk yapılacak radyolojik inceleme, ilgili bölgelerin düz grafilerinin çekilmesidir. Hızlı, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Kemik dansitesindeki ve yapısındaki değişiklikler üç tip radyografik görüntüye neden olurlar: litik, sklerotik ve mikst. Litik metastazlar en sık meme, akciğer, tiroid, böbrek, böbrek üstü ve gastrointestinal tümörlerde görülür. Kemik dansitesindeki azalma habis hücrelerin direkt harabiyetine veya osteoklast stimülasyonunun yol açtığı kemik yıkımına bağlıdır. Trabekülalarda inceltme veya kayıp olur, sınırları düzensizdir. Sklerotik osteoblastik metastazlar daha çok prostat, akciğer, mesane ve gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Meme kanseri, medulloblastoma ve nöroblastomada da görülür. Sklerozun nedeni tümör hücreleri tarafından osteoblastların aktivasyonları veya iyileşmeye konak cevabı olarak trabeküllerin kalınlaşmasıdır. Direkt grafiler, trabeküler kemik kaybı >%30 olduğunda litik lezyonu gösterebilirler. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi, potansiyel olarak direkt radyografiden daha duyarlı olmasına karşın, genellikle görüntüleme şekil ve genişliği olarak pratik değildir. Özellikle pelvis ve omuz bölgesinin metastaz varlığı açısından incelenmesinde yararlı olabilir. Kemik mineral içeriğinin ve kortikal bütünlüğün incelenmesinde Magnetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) göre daha üstündür. BT'nin çok iyi yumuşak doku ve kontrast rezolüsyonunun olması kemik metastaz ile birlikte yumuşak doku kitlelerini, ekstadural metastazları ve sinir basılarını da gösterir. Ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır. Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır.¹¹ Teknesyum-99m-perteknetat ile işaretli fosfanatlar kullanılarak yapılır. Radyofarmasötiklerin kemikte tutulumu kan akımı ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Ancak özgülüğü düşük olduğu için sintigrafide anormal olarak bildirilen bölgelerin metastaz olup olmadığını değerlendirmek için diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kemik sintigrafisi litik lezyonla seyrettiği için multipl myelomda işe yaramaz. Bunun dışında, kemik sintigrafisinin dezavantajı, kemiğin yapısal bütünlüğünü göstermeyip sadece

metabolik aktivitesini göstermesidir. Tümörün biyolojik olarak kontrol edilmesi her zaman mekanik olarak sağlam olduğunu göstermez. MRI, kemikteki lezyonun medüller yayılımının belirlenmesinde, tümörün kemik korteksi dışına yayılımında ve kemik iliği tutulumunu göstermede çok sensitif fakat nonspesifik bir tekniktir. Lösemi, lenfoma ve multiple myeloma gibi hastalıkların kemik iliği tutulumunu göstermede yararlıdır. Kemik ağrısı kliniği veren buna karşın kemik sintigrafisi ve direkt grafilerde metastazı saptanmayan olgularda, primer malignitesi bilinen olgulardaki kemik metastazı ve kemik iliğinin ayrıntılı görüntülenmesinde yardımcı olabilir. Özellikle medulla spinalise bası veya invazyon olduğu durumlarda değerlidir. Medulla basısı düşünülen durumlarda ilk yöntem olarak kullanılabilir. FDG-PET, kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ile karşılaştırıldığında biyopsi ile ispatlanmış küçük hücre dışı akciğer kanserinde kemik metastazlarını aynı duyarlılıkta ancak daha fazla doğrulukta göstermektedir. Bu nedenle (PET) görüntülemeye kemik metastazlarının kemik sintigrafisine oranla daha iyi tespit edilebileceği düşünülmektedir.¹²

Kemik metastazlı hastaların takibinde kemik dönüşüm biyokimyasal belirteçlerinin yeri halen araştırılmaktadır. Bazı kemik yıkımı ve yapımı ile ilişkili biyokimyasal belirleyiciler kemik metastazlı hastaların kanında ve idrarında yüksek oranlarda bulunurlar. Kemik metastazlarının tedaviye yanıtını diğer yöntemlerle ölçebilmek için aylar gereklidir. Bazı kemik belirleyicileri tedaviye yanıtın özellikle kısa süreli yanıtın değerlendirilmesinde etkili bulunmuşlardır. Bugüne kadar araştırılan biyokimyasal belirleyicilerden kemik yıkımı için tip 1 kollajenin karboksiterminal telopeptidi (ICTP), deokspiridinolin (DPD), N-telopeptid, C-telopeptid; kemik yapımı için kemiğe has alkali fosfataz (BAP), prokollajeno 1'in amino (PINP) ve karboksi (PICP) terminal ürünleri ve osteokalsin yararlı bulunmuşlardır. Kemik belirleyici düzeyleri metastaz varlığı veya yokluğu, metastatik kemik hastalığının yaygınlığı, lezyonun tipi (litik veya blastik) ile ilişkilidir. Bu belirleyiciler kemik metastazlarının tanısında veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcıdırlar fakat henüz rutin pratikte kullanımları önerilmemektedir. Alkali fosfataz ve kalsiyum yüksekliği metastazla ilişkili olabilir.

Tümörlerine has belirteçleri yüksek olan hastalarda tedaviye yanıt değerlendirilmesi bu belirteçlerle yapılabilir. Meme kanserinde CA 153 ve CEA, prostat kanserli hastalarda PSA, lenfomalarda ve multipl myelomada beta 2 mikroglobulin, germ hücreli tümörlerde alfa fetoprotein ve beta HCG, küçük hücreli akciğer kanserinde NSE, medüller tiroid kanserinde kalsitonin düzeyi ile kemik metastazlarının tedaviye yanıtları takip edilebilir.

Kemik Metastazlarında Tedavi

Günümüzde kemik metastazlarının tedavi seçenekleri standart antikanser tedavisinin yanında radyoterapi (RT), cerrahi, bifosfanatlar, radyonüklid ve analjezikleri içermektedir. Esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, mobiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir.⁶

Cerrahi

Cerrahi tedavi gerektiren en önemli komplikasyonlar patolojik veya muhtemel kırıklar ve medulla spinalis basısına yol açan vertebra kompresyonlarıdır. Amaç kemiği kıvrılma ve torsiyona karşı güçlendirmek ve ağırlık taşımaya sağlamaktır. Litik lezyon > 2.5 cm ve/veya kortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riski olduğunu gösterir. Hayat beklentisi 6 haftadan uzunsa, hasta medikal olarak cerrahiye tolere edebilecekse, planlanan işlemin, mobilizasyonu kolaylaştıracağı bekleniyorsa, ağırlık taşıyan kemiklerdeki litik lezyonlarda, yeterli dozda RT'ye karşın ağrı devam ediyorsa cerrahi uygulanabilir.¹⁴ En etkili cerrahi yöntemler internal fiksasyon ve protez replasmanıdır.

Radyoterapi

Radyoterapi ağırlık kemik metastazlarının tedavisinde ve spinal kord ve sinir köklerinin kompresyonunun önlenmesinde ve tedavisinde ilk tercih edilen palyasyon yöntemidir. Kemik ağrıların tedavisinde radyoterapi ile hastaların %80 inden fazlasında yanıt alınırken, %15-40 arasında tam yanıt elde edilmektedir. Eğer ağrı birçok bölgedeysen sistemik tedavi ön planda düşünülmelidir. En ağırlık bölgelere radyoterapi verilebilir. Kemik metastazlarında RT'nin amacı; kimyasal ağrı mediatörlerinin salınımını inhibe ederek ağrıyı ortadan kaldırmak, lokal tümör büyümesini önlemek, patolojik kırık gelişimine engel olmaktır. Litik lezyon > 2.5 cm, kortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Radyoterapinin etkisi ortalama 2-3 hafta sonra görülmeye başlar ve 13-24 hafta kadar devam eder. Tek-fraksiyon (8 GyX1) veya multi-fraksiyon (3 GyX10) rejimlerin toplam ve tam ağrı giderilmesindeki başarı oranları arasında fark bulunmamıştır. Multipl metastazlarda öncelik; ağırlık taşıyan, kırık tehlikesi taşıyan ve çok ağrı veren kemikler olmalıdır.¹⁵ Muhtemel kırık şüphesi olan durumlarda hasta ortopedik cerrahi açısından radyoterapiden önce değerlendirilmelidir. Stabilize edilmesi gereken durumlarda RT, cerrahi stabilizasyon sonrası yara iyileşir iyileşmez verilmelidir. Kemoterapi planlanan olgularda kemik iliği rezervlerini korumak için sahalar mümkün olduğunca küçük tutulmalıdır. Medulla spinalis tolerans dozu aşılmamalıdır.

Sistemik Tedaviler

Sistemik tedavilerden sitotoksik, endokrin ve radyoizotop tedavilerinin antitümör etkileri, bisfosfonat türü ajanların ise tümör hücrelerine karşı konak hücrelerini koruyucu etkileri vardır. Kemik metastazlarında sistemik tedavi diğer metastaz bölgelerinin tedavisinden ayrı düşünülemez. Özellikle kemik metastazlarının en sık görüldüğü prostat ve meme kanserli hastalarda kemik metastazları uzun seyirlidir ve daha fazla morbiditeye yol açarlar. Bu hastalıkların kemik metastazlarında endokrin tedavinin öncelikli yeri vardır.

Endokrin ve Sitotoksik Tedavi

Meme kanseri kemik metastazlarına bağlı semptomların kontrolünde hem endokrin tedavi hem de kemoterapi

etkilidir. Tedavi seçimi hastanın genel durumuna, tutulum bölgelerine, hastalığın yaygınlığına, hastanın menapoz durumuna, tümörün hormon reseptör durumuna ve daha önceki adjuvan tedavisine bağlıdır. Sadece kemik ve/veya yumuşak doku metastazı olan hastalarda klinik seyir diğer metastaz bölgelerine göre daha yavaştır. Metastaz sonrası sağkalımları 24-52 ay arasında değişir. Bu hastalardaki daha uzun sağkalım bu tür tümörlerin daha fazla hormon reseptörü pozitif ve iyi diferansiyasyonla ilişkili olduğuna bağlıdır. Günümüzde hastaların menapoz durumlarına göre tamoksifen, over ablasyonu veya supresyonu, aromataz inhibitörleri, lentaron, projestinler gibi endokrin tedavi seçenekleri mevcuttur.

Yaygın visseral organ metastazı olan ve hormon tedaviye yanıtı olmayan hastalarda kemoterapi yapılır. Yaygın kemik metastazlarında kemik iliği rezervi yetersiz olabilir ve kemoterapi verilirken hematolojik yakın takip gerekir.

Kemik prostat kanserinde en sık metastaz yeridir. Androjen deprivasyonu, androjene duyarlı prostat kanserinin ağırlık kemik metastazlarının tedavisinde ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir, ancak hastaların pek çoğunda 2-3 yıl sonra hormonal tedaviye direnç gelişmektedir. Günümüzde uygulanan hormonal tedaviler; bilateral orşiektomi, östrojenler, LHRH analogları, antiandrojenler ve projestinal ajanlardır. Prostat kanserli hastalarda metastaz dışında hormonal tedavi ve yaşlılık sonucu gelişen osteoporoz ve osteopeni de kemik komplikasyonlarının görülme riskini artırmaktadır. Metastatik prostat kanserinin standart tedavisi, androjen deprivasyonunun, kemik kaybına neden olduğu çok iyi bilinmektedir ve hormonal tedavi kemik mineral dansitesini yılda %3-5 oranlarında azaltmaktadır.

Radyonüklid Tedavi

Radyoizotoplar kemik metastazlarının tedavisinde diğer lokal ve sistemik tedavilere nazaran daha selektif ve daha etkilidir. Bu grubun prototipi iyi diferansiyasyonlu tiroid kanserinde kullanılan Iyod 131'dir. Stronsiyum 89 ise kemik metastazlarında en yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik izotoptur. Özellikle osteoblastik lezyonlarda etkilidir. Etkilenen tüm kemiklerdeki osteoblastik metastazların aynı anda tedavisi, osteoblastik metastazların olduğu dokuya seçicilik göstermesi, kısa hastane kalış süresi, ayaktan tedavi imkanı vermesi ve daha az hastane başvuru gerektirmesi, tekrarlanabilirlik, kombinasyon tedavisi olanağı sağlaması gibi üstünlükleri vardır. Eksternal RT ile yanıt alınmayan, multipl ağırlık kemik metastazlarında, kemik sintigrafisinde birden fazla alanda tutulum mevcutsa, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve 3 aydan uzun sağkalım bekleniyorsa uygulanır. Osteoblastik, yaygın, kırık riski ve spinal kord basısı riski olmayan hastalarda yapılmalıdır. Gebelik, emzirme, akut spinal kord basısı, tek metastatik lezyon, son dönem böbrek yetmezliği, uzun kemiklerde % 50'den fazla etkilenen kemiği tutan metastaz, kırık riski, disemine intravasküler koagülasyon varlığında kontraendikedir.^{16,17}

Bisfosfonatlar

Nitrojen içeren bisfosfonatlar kemik metastazı olan hastaların tedavisinde önemli bir tedavi edici role sahiptir. Bisfosfonatların etki mekanizması osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir ve iskelete bağlı morbiditenin azalmasında etkilidirler. Metastatik kemik hastalığı tedavisi için FDA onaylı bisfosfonatlar pamidronat ve zoledronik asittir. Zoledronik asit ve pamidronat metastatik meme, prostat ve akciğer kanseri ve multipl miyelom kemik metastazı iskelet komplikasyonlarını azaltır. Faz 3 bir randomize çalışmada multipl myelom ve meme kanserli hastalarda zoledronik asitin en az pamidronat kadar etkili, iskelet komplikasyonları daha az, bu komplikasyonların oluşana kadar geçen süre daha uzun bulundu.¹⁸ Nefrotoksitesi daha az ve uygulaması daha kolay olan zoledronik asit böylece pamidronatın yerine kullanılmaya başlandı. Zoledronik asidin metastatik olmayan prostat kanserli ve anti-androjen tedavi alan hastalarda kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ İbandronat daha yenir bir bisfosfanattır. Kemik metastazlı meme kanseri olan hastalarda üç randomize plasebo kontrollü faz III çalışmada ibandronatın iskelet komplikasyonlarını azaltmada plaseboya karşı etkinliği gösterilmiştir. İbandronatın intravenöz veya peroral kullanımı ile uzun dönemde anlamlı serum kreatinin değişikliği gelişmediği bildirilmiştir. Hafif - orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30-80 ml/dk) doz ayarı gerekli değildir. Ancak zoledronik asitin böbrek yetmezliğinde dozu ayarlanmalıdır. kreatinin klirensi <30 ise verilme-meli, >60 ise 4 mg tam doz verilebilir.

RANKL İnhibitorleri (Denosumab)

Kemik metastazlarında 2010 yılında FDA onayı alan ve bir monoklonal antikor RANKL inhibitörü olan denosumab'ın etki mekanizması bisfosfanattan farklıdır (20). RANKL osteoklast gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktördür. Denosumab, osteoklast formasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder. Endikasyonu şimdilik kemik metastazlı solid tümörler için mevcut olup, multipl myelom için endike değildir. Yan etki ve osteonekroz oranları zoledronik asit ile benzerdir. Bisfosfanatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda zoledronik asit'e alternatif olabilir. Ancak GFR<30 ise hipokalsemi sıklığı denosumab ile daha fazladır. Kemik metastazlı meme ve kastrasyona dirençli prostat kanseriyle yapılan son çalışmalarda iskelet ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten biraz daha üstün olduğu olduğu gösterildi.^{20,21} Ek olarak, zoledronat gibi metastazla ilişkili kemik ağrıların azalttığı gösterildi.

Sonuç

Kemik metastazlı hastaların tedavisinde hem sistemik hem de lokal tedavi seçenekleri mevcuttur. Uygun yöntemin seçimi için medikal, radyasyon ve ortopedik

onkologların işbirliği gereklidir. Ağrı kontrolü ve fonksiyonların korunması tedavideki en önemli amaçlardır. Tedavi seçimi hastanın performansına, prognozuna ve yaşam beklentisine bağlıdır. Uygun zamanda gerekli girişimlerin yapılması hastaların hayat kalitesini artırır.

Kaynaklar

1. Brown JE, Webbe H N, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:207-24.
2. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol* 1995;5(Suppl 1):1-10.
3. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;15;(Suppl 8):1595-607.
4. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80:1546-56.
5. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88:2912-8.
6. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
7. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997;80:1581-7.
8. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:1674-9.
9. Boyce BF, Yoneda T, Guise TA. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:333-47.
10. Maurer T, Retz M, Gschwend JE. Palliative and supportive treatment options in patients with advanced prostate cancer. *Urologe A* 2007;46:30-5.
11. Langer C. Management of bone metastases: 2005 update. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3(Suppl 1):59-63.
12. Hsia TC, Shen YY, Yen RF et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49:267-71.
13. Brown J, Thomson C, Ellis S et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003;89: 2031-7.
14. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 2003;415(Suppl):158-64.
15. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995;63:137-9.
16. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
17. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35: 152-8.
18. Costa L, Lipton A, Coleman RE. Role of bisphosphonates for the management of skeletal complications and bone pain from skeletal metastases. *Support Cancer Ther*. 2006;3:143-153.
19. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*, 2003; 169:2008-2012.
20. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1221-1227.
21. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5132-5139.