



# Bisfosfonatlar

## Bisphosphonates

Mehmet Ali Deveci<sup>1</sup>, Serdar Özbarlas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Koç Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul  
<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Adana

Kemik metastazları, öncelikle meme, akciğer, prostat ve renal karsinomlar olmak üzere, tüm solid organ tümörlerinde karşımıza çıkar. Ağrı ve patolojik kırık nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya neden olan kemik metastazlarının tedavisindeki amaç; başta oluşmasının ve ilerlemesinin engellenmesi olmak üzere, ağrının azaltılması ve hareket yeteneğinin korunmasıdır. Bisfosfonatların, osteoklastları inhibe ederek osteoklast ilişkili kemik emilimini durdurmalarının yanı sıra belirgin anti-tümör aktiviteleri ve tümör hücrelerinde apoptozisi tetiklemeleri, hücre adhezyonu ve invazyonunu engellemeleri, büyüme faktörü ve sitokin salınımını inhibe etmeleri ile anjiyogenezi baskılamaları, immünmodülatör etkileri ile iskelet sistemi metastazlarını engellediği ve iskelet ilişkili olay sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Yayımlanan tedavi kılavuzlarında, kemik metastazlarının tedavisi ve korunmasında, başta zoledronik asit olmak üzere özellikle ikinci ve üçüncü kuşak bisfosfonatların kullanılması önerilmektedir. Lokal olarak bisfosfonatların lipozomlar, nanopartiküller içinde veya sistemik olarak kemoterapötik ilaçlar ile makromoleküllerle konjugatlar olarak kullanılması, etkilerinin daha iyi ortaya çıkmasını ve yan etkilerinin azaltılmasını sağlayabilir.

**Anahtar sözcükler:** bisfosfonatlar; kemik metastazı; tümör karşıtı etkiler

Bone metastasis is a major problem in all solid organ tumors of primarily the breast, lung, prostate, and kidney. The aim of the treatment for bone metastases — which cause pain, pathological fracture, and severe impairment in the quality of life— is first to inhibit their formation and progression, then relieve the pain, and maintain mobility. It is evident that bisphosphonates, as potent inhibitors of osteoclastic activity besides their ability to stop osteoclast associated bone resorption, have distinct anti-tumor activities, trigger the apoptosis in tumor cells, block the cell adhesion and invasion, inhibit angiogenesis by blocking the release of cytokines and growth factors, protect bone from metastasis by immunomodulatory effects, and decrease the incidence of skeletal related events. In the published treatment guidelines, in both prevention and treatment of bone metastasis, foremost zoledronic acid, and predominantly second and third generation bisphosphonates are recommended for use. The use of bisphosphonates either locally in liposomes or nanoparticles or systemically with conjugates of macromolecules and other drugs as chemotherapeutic agents can cause the increase of the effects, and decrease of their side effects.

**Key words:** bisphosphonates; bone metastasis; anti-tumor effects

**K**anser hastalarında kemik metastazları oldukça sık karşımıza çıkar. Meme, akciğer, prostat ve böbrek başta olmak üzere, tüm solid organ kanserlerinde kemik metastazları görülebilir.<sup>[1]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, solid tümörü olan hastalarda kemik metastazı riski, hastalığın beşinci yılında %6,9, onuncu yılında ise %8,4 olarak bildirilmiştir.<sup>[2]</sup> Kemik metastazlarında tedavinin amacı; metastaz kaynaklı ağrıların giderilmesi,

metastazların sayısının ve büyüklüklerinin artmamasının sağlanması, kemik biyomekaniğinin korunarak hastanın ağrısız mobilizasyonuna olanak verilmesi, ancak en başta, kemik metastazlarının engellenmesi olarak sayılabilir. Bu amaçla, farklı tedavi modaliteleri ayrı ayrı ve birlikte kullanılabilir.

Bisfosfonatlar pirofosfat bileşiklerin stabil analoglarıdır. Kalsiyum iyonlarına yüksek affiniteleri ile, özellikle kemik emilim alanlarında hidroksiapatite

bağlanır. Osteoklastları içine alarak, osteoklast ilişkili kemik emilimini potent olarak inhibe eden moleküllerdir.<sup>[3]</sup> İlk kuşak bisfosfonatlar (klodronat) nitrojen içermezken, nitrojen içeren ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlar alkil-amino bisfosfonatlar (ikinci kuşak pamidronat, alendronat, risedronat ve üçüncü kuşak ibandronat) ve heterosiklik bisfosfonatlar (üçüncü kuşak zoledronik asit) olarak sınıflandırılır.<sup>[1]</sup> Üçüncü kuşak olan zoledronik asit, heterosiklik halkası içinde nitrojen içeren R2 yan zinciri olması ile, diğer bisfosfonatlardan ayrılır. Nitrojen içeren bu bisfosfonatlar, hidroksiapatite yapışma özelliklerinin yanı sıra farnesil difosfat sentetaz enzimini inhibe ederek osteoklast fonksiyonunu engeller. Farklı bisfosfonatların enzim inhibisyon etkinliği de farklıdır. Pamidronat ve alendronat daha az potansiyele sahipken ibandronat, risedronat ve zoledronik asit daha yüksek inhibisyon potansiyeline sahiptir. Zoledronik asitin 0,1 µM dozlarında bile enzim aktivitesini tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir. Nitrojen içeren bisfosfonatlar ile tedavi edilen hayvanların osteoklastlarında, mavalonat yolağının tüm enzimlerinin baskılandığı gösterilmiştir.

Son yıllarda, bisfosfonatların ve özellikle daha potent olan, nitrojen içeren bisfosfonatların, hem tümör karşıtı aktivitesi olduğu hem de kemik metastazlarının oluşumunu inhibe ettiği ve kemik ile ilişkili olayları azalttığı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Bu etkiler arasında; tümör hücrelerinin kolonizasyonunun azalması için mikro-çevrenin düzenlenmesi, tümör ile ilişkili osteolizin ve lokal büyüme faktörlerinin salınımının azaltılması sayılabilir.<sup>[3]</sup> Bisfosfonatlar, tümör proliferasyonunu azaltırken apoptozisin tetiklenmesini sağlar<sup>[4]</sup>; tümör hücrelerinin ekstrasellüler kemik matrisine yapışmasını ve invazyonunu engeller; anti-anjiyogenik ve immünmodülatör etkileri de vardır. Tüm *in vitro* klinik çalışmalar sonucunda, multipl miyelom ve prostat kanserinde kemik lezyonlarının ilerlemesinin, meme kanserinde ise yeni kemik metastazının engellendiği gösterilmiştir.<sup>[5,6]</sup>

Bisfosfonatların kemik metastazlarında kullanımı, 1980'lerde ilk kuşak bisfosfonat olan klodronat ile başlamıştır. Hiperkalseminin tedavisinde kullanılmaya başlandığında, bununla birlikte iskelet ilişkili olayların da engellendiği ortaya konmuştur.<sup>[7]</sup> İkinci kuşak pamidronatın kanser hastalarında iskelet ilişkili olayları %33 azalttığı ve ortaya çıkma süresinde ise %50 gecikmeye neden olduğu, 1990'ların ortasında randomize klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Pamidronat, meme kanserinde osteolitik metastazların engellenmesinde tedavi olarak 1996'da onaylanmıştır.

## BİSFOSFONATLARIN ANTİNEOPLASTİK (TÜMÖR KARŞITI) ÖZELLİKLERİ

Yapılan *in vitro* çalışmalarda, miyeloma, meme, prostat, pankreas kanserleri ve osteosarkom hücrelerinde bisfosfonatların tümör karşıtı aktiviteleri olduğu, aktif kemik emilimi olan alanlarda yüksek yoğunluklarda biriktiği ve kanser hücresi proliferasyonunu doz bağımlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Meme kanseri hücre kültürleri ile yapılan çalışmada; klodronat, pamidronat ve zoledronik asitin hücre canlılığı üzerine doz bağımlı etkileri gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Zoledronik asit ile yapılan bir çalışmada, miyeloma hücrelerinde apoptozisi, kemik iliği stromal hücrelerinden büyüme faktörü salınımını inhibe ederek artırdığı gösterilmiştir. Zoledronik asit, aynı zamanda interstisyel kollajenaz (matris metalloproteinaz-1) regülasyonunu da inhibe ederek, kemik remodelizasyonu ve kemiğe tümör invazyonunu engellemiştir.<sup>[11]</sup>

*In vitro* yapılan bu çalışmalar, birçok *in vivo* çalışma ile desteklenmiştir. Yaccoby ve ark., yaptıkları çalışmada, miyelom ile oluşan osteolitik lezyonlarda zoledronik asit ve pamidronatın tümör yayılımını azalttığı ve apoptozisi artırdığını bulmuşlardır.<sup>[12]</sup> İbandronatın, farelerde meme kanseri modelinde osteolitik metastazların ilerlemesini azalttığı radyolojik olarak saptanmıştır; aynı zamanda, iskelet ilişkili olayları azaltarak osteoklast apoptozisine neden olduğu da elde edilen bulgular arasındadır.<sup>[13]</sup> Zoledronik asidin ise, mevcut kemik lezyonlarının regresyonunu engellemek yanında, yeni lezyon ortaya çıkmasını da engellediği kontrollü hayvan çalışmaları ile kanıtlanmıştır.<sup>[14]</sup> Çoğu hayvan çalışmasında, bisfosfonatların tümör karşıtı etkilerinin kemik metastazları ile sınırlı olduğu gösterilmekle birlikte; murine singeneik 4T1 fare meme kanseri modelinde, nitrojen içeren bisfosfonatların visceral metastazlarda da etkili olduğu ortaya konulmuştur.<sup>[15]</sup> Zoledronik asit kullanımı ile, sadece kemikteki değil, karaciğer ve akciğer metastazlarındaki tümör yükünün azaldığı da gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> Zoledronik asidin radyolojik olarak saptanan iskelet metastazı sayısını azalttığı ve serum prostata özgü antijen değerlerini düşürdüğü, alendronatın ise prostat kanserinde akciğer nodüllerinin sayısında ciddi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[16]</sup>

Bisfosfonatlar, tümör hücrelerine toksik olduğu kadar; tümör hücrelerinin kemik mikro-çevresinde tutunmasını ve büyümesini, osteoklast sayısı ve aktivitesini azaltarak ve osteoklast öncüllerinin kemik içine göç etmelerini engelleyerek durdurmaktadır.<sup>[17]</sup> Pamidronat ve zoledronik asidin düşük yoğunluklarının, osteoblastlardan osteoprotegerin (OPG) üretimini artırarak nükleer faktör - kappa B ligand reseptör aktivitesinin

(RANKL) osteoklastik aktivitesini antagonize ettiği ortaya konmuştur.<sup>[7]</sup> OPG'nin regülasyonu matür osteoklast sayısını ve tümör hücresi proliferasyonunu azaltmaktadır.

Hem nitrojen içeren hem de ilk kuşak bisfosfonatların, kaspazların aktivasyonu ile tümör hücrelerinde ve osteoklastlarda apoptozisi aktive ettiği bilinmektedir.<sup>[18]</sup> Zoledronik asitle yapılan bir çalışmada, meme kanseri hücrelerinde apoptozisi sitokrom-C salınımı ve kaspaz-3 aktivasyonu ile artırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda kilit bir anti-apoptotik regülatuar protein olan Bcl-2 (B hücreli lenfoma 2) ekspresyonunda artış ile, hücre canlılığının azaldığı kanıtlanmıştır.<sup>[19]</sup>

Bisfosfonatların osteoklast aktivitesini inhibe etmesi ile, ekstrasellüler kemik matriksi tümör hücrelerinin adhezyonu ve invazyonu için daha zor bir hale gelmektedir. Boissier ve ark., meme ve prostat kanser hücre kültürlerinde ekstrasellüler matriksi invazyon etkilerinin bisfosfonatlar ile inhibe edildiğini göstermişlerdir.<sup>[20]</sup> Alendronatın da prostat kanser hücrelerinde benzer şekilde etki ettiği ve etkilerinin mevalonat yolu ürünleri olan geranilgeraniol ve trans-trans-farnesol eklenerek geri döndürüldüğü bilinmektedir.<sup>[21]</sup>

Yapılan hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda, bisfosfonatların anti-anjiyojenik etkileri olduğu gösterilmiştir. Zoledronik asidin bFGF (*basic fibroblast growth factor*) tarafından uyarılan anjiyogenezi doz bağımlı olarak inhibe ettiği ve murine miyelom modelinde

endotel hücrelerinin kapiller benzeri tübül oluşturma özelliklerini yok ettiği gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Kemik metastazı olan kanser hastalarında, pamidronat tedavisinin serum VEGF (*vascular endothelial growth factor*) düzeylerini azalttığı saptanmıştır.<sup>[22]</sup> Kemik metastazlarında kemik emilimi sırasında bFGF düzeylerinin arttığı ve bisfosfonat kullanımı ile bu düzeylerin ve anjiyogenezin azaldığı bilinmektedir.<sup>[23]</sup>

Nitrojen içeren bisfosfonatların, farklı immünmodülatör etkileri gösterilmiştir. Bu ilaçların kullanılması, akut faz reaksiyonunu tetikler ve dolaşımdaki lenfositleri ve antijen sunan hücreleri etkiler. Bunların, bu hücrelerden inflamatuvar sitokin salınımının artmasında, özgül gamma/delta T hücrelerin proliferasyonunun uyarılmasında ve bu hücrelerin tümör hücrelerine sitotoksik özelliklerinin artmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).<sup>[24]</sup>

## BİSFOSFONATLARIN YAN ETKİLERİ

Bisfosfonatlar genellikle iyi tolere edilir. En sık yan etkileri döküntü, ateş, kemik ağrısı ve yorgunluk ile ortaya çıkan akut faz reaksiyonudur ve bu etkiler kısa sürede kaybolur. Kalsiyum başta olmak üzere, magnezyum ve fosfor serum iyon değerlerinde değişiklikler görülebilir; doz ve infüzyon hızına bağlı olarak, renal fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilir. Ağız hijyeni kötü hastalarda, özellikle nitrojen içeren bisfosfonat kullanımı ile çene osteonekrozu ve uzamış tedavilerde, bisfosfonatlara bağlı yetmezlik kırıkları karşımıza çıkabilir.<sup>[1]</sup>

**Tablo 1.** Bisfosfonatların etki mekanizması, dozları ve etkinliği

Bisfosfonat sınıfı	Bisfosfonat	Tümör karşıtı aktivitesi	Doz
Nitrojen içermeyen bisfosfonat	Klodronat	İskelet sisteminde tümör büyümesini inhibe eder (meme kanser metastazında)	1600-2080 mg/gün oral
Nitrojen içeren bisfosfonat	Alendronat	Kemik matrikse hücre adhezyonunu engeller	70 mg haftada oral
	Pamidronat	Osteoklast inhibisyonu Tümör adhezyonunu engeller	90 mg i.v. 3-4 haftada bir
	İbandronat	Kemik matrikse hücre adhezyonunu engeller Osteoklast apoptozisi ve inhibisyonu Kanser hücrelerinde apoptozis	3 mg i.v. ayda bir
	Zoledronat	Apoptozisi tetikler, osteolizi azaltır, osteoklast inhibisyonu, tümör hücrelerinin sayısında azalma, kemik dışı metastazların regresyonu	4 mg/kg i.v. her 3-4 haftada bir

## TEDAVİ KILAVUZLARI

Avrupa Medikal Onkoloji Birliği (ESMO), 2014'te kanser hastalarında kemik sağlığının korunması ile ilgili bir kılavuz yayımladı.<sup>[25]</sup> Bu kılavuzda, meme veya prostat kanseri olan hastalarda, semptom olmasa bile zoledronik asit veya RANKL inhibitörü olan denosumabın kullanılması önerilmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda, ileri akciğer kanseri, renal kanser ve kemik metastazı olan diğer solid organ tümörlerinde, iskeletle ilişkili olay açısından yüksek riskte ve üç aydan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda önerilmektedir. ESMO kılavuzuna göre; bisfosfonatlar veya denosumaba metastatik hastalık saptanır saptanmaz başlanmalı ve bütün hastalık süresince kullanılmalıdır.

2017'de ise, Amerikan Klinik Onkoloji Birliği (ASCO) ve *Cancer Care Ontario* (CCO), meme kanseri olgularında, kemikle ilişkili olaylarda tedavi kılavuzları yayımlamışlardır.<sup>[26]</sup> Bu kılavuzlarda, zoledronik asit ve denosumaba ek olarak pamidronatın da kullanılması önerilmektedir. Ancak, tedavi süresi hakkında halen bir görüş birliği bulunmamaktadır. Kemik metastazlarında ilerleme olan, iskeletle ilişkili olay ile karşılaşan ve kemik emilimi belirteçleri yüksek olan hastalarda, bisfosfonat tedavisinin sürekli uygulanması önerilmektedir. Tüm bu kılavuzlara rağmen, yapılan çalışmalar, meme kanseri olan hastaların %11'inin, prostat kanseri olan hastaların ise %26'sının, herhangi bir bisfosfonat tedavisi almadığı ve ABD'de 47.052 solid organ kanseri hastanın %60'ünün, kemik metastazı tanısından sonra en az altı ay herhangi bir tedavi görmediğini ortaya koymaktadır.<sup>[27]</sup>

## YENİ ÇALIŞMALAR

Günümüzde, bisfosfonatların farklı taşıyıcılar içinde kemiğe uygulanarak, kemik metastazlarının daha yüksek konantrasyonlar ile lokal olarak tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Lipozomlar, membranlarına kolesterol-bisfosfonatların bağlanması ile, hidroksiapatite 20 kat daha fazla bağlanma sağlar. Bu yolla, bisfosfonatın toksisitesinin azaltılması amaçlanır.<sup>[28]</sup> Bunun için, poli(d,l-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) gibi biyobozunur modifiye polimer nanopartiküller içine bisfosfonatların bağlanması öngörülür. Zoledronik asitin PLGA nanopartiküller içine bağlanması ile, tümör içeren kemikte 24 saatte 125 kat daha fazla yoğunluk elde edildiği saptanmıştır.<sup>[29]</sup> Bisfosfonatların başka ilaçlarla bağlanmaları, kemik içinde etkilerinin artırılmasını ve özgül olmayan dokularda ilacın birikmesine bağlı yan etkilerin azaltılmasını sağlar. Hidrofilisitenin artması ve artmış moleküler ağırlık nedeniyle hücresele alınımı azalır. Bisfosfonatların bu amaçla ilk kullanımları, östradiyol ile bağlanması olmuş ve östradiyolün yüksek

lipofilik özelliği ve östrojen reseptörlerine bağlanabilme yeteneği ile, emilimi engelleme ve yeni kemik oluşumları sağlama özellikleri artmıştır.<sup>[30]</sup> Alendronatın, hidrolize olabilen bir bağ ile, prostaglandin E reseptör 4 agonistine bağlanması ile, kemik oluşumunun arttığı gözlemlenmiştir.<sup>[31]</sup> Bisfosfonatların (pamidronat) kalsitonin ile bağlanması kemik kaybını azaltırken, alendronatın integrin için peptidomimetik ligand ile bağlanması kemik içine mezenkimal kök hücre göçünü artırmaktadır.<sup>[32]</sup> Bisfosfonatların hidrofobik kemoterapötik ilaçlarla bileşimleri de uygulanmaktadır. Alendronatın paklitaksel ile bileşimi, kemoterapötik ajanın kemikte yoğunluğunu artırmıştır. Bu sayede, alendronatın anti-anjiyojenik ve anti-tümör etkileri de artmış olur. Gelecekte bisfosfonatların gerek lokal gerekse sistemik kullanımlarında farklı yollar ortaya çıkacak ve hem etkilerinin artmasına hem de yan etkilerinin azaltılmasına katkı sağlanacaktır. Kemik metastazı sürecinin patofizyolojisi ve büyüme faktörlerinin etkisi daha iyi anlaşıldıkça, bisfosfonatların yeni etkileri saptanacak ve sadece metastatik hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde değil, hastalığın tedavisinde de tek başlarına veya başka ilaçlarla bileşimleri ile, bisfosfonatlar daha etkin hale geleceklerdir.

## KAYNAKLAR

1. Von Moos R, Costa L, Suares EG, Tepros E, Niepel D, Body JJ. Management of bone health in solid tumors: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev* 2019;76:57-67. [Crossref](#)
2. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirulli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastasis in patients with solid tumors: analysis of oncologic electronic medical records in United States. *BMC Cancer* 2018;18(1):44. [Crossref](#)
3. Green JR, Clezardin P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth and metastasis. *Am J Clin Oncol* 2002;25:53-9. [Crossref](#)
4. Tassone P, Tagliaferri P, Galea E, Palmieri C, Viscomi C, Venuta S. Growth inhibition and apoptosis are induced by zoledronic acid on human pancreatic cancer cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002;43:956-7. [Abstract 4736]
5. Lee MV, Fong EM, Singer FR, Guenette RS. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 2001;61(6):2602-8. Erişim: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/6/2602.long>
6. Kanis JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19(6):663-7. [Crossref](#)
7. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49(1):2-19. [Crossref](#)
8. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD, Heffernan M, Reitsma DJ, Kennedy I, Allan SG, Mellars K. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(24):1785-92. [Crossref](#)

9. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88(6):2095–105. [Crossref](#)
10. Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, Arnett TR, Langrish V. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000;82(8):1459–68. [Crossref](#)
11. Barille S, Akhoundi C, Collette M, Mellerin MP, Rapp MJ, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M. Metalloproteinases in multiple myeloma: production of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), activation of proMMP-2, and induction of MMP-1 by myeloma cells. *Blood* 1997;90(4):1649–55. Erişim: <http://www.bloodjournal.org/content/90/4/1649.long?sso-checked=true>
12. Yaccoby S, Pearse RN, Johnson CL, Barlogie B, Choi Y, Epstein J. Myeloma interacts with the bone marrow microenvironment to induce osteoclastogenesis and is dependent on osteoclast activity. *Br J Haematol* 2002;116(2):278–90. [Crossref](#)
13. Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, Yoneda T. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases. *Cancer Res* 2001;61(11):4418–24. Erişim: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/11/4418.long>
14. Peyruchaud O, Winding B, Pecheur I, Serre CM, Delmas P, Clézardin P. 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(11):2027–34. [Crossref](#)
15. Nobuyuki H, Hiraga T, Williams PJ, Niewolna M, Shimizu N, Mundy GR, Yoneda T. 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(Suppl 1):S191. [Abstract F062] Erişim: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr200116s1s1>
16. Corey E, Quinn JE, Brown LG, Roudier MPM, Higano C, Vessella RL. Examination of effects of zoledronic acid on prostate cancer. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):S192. [Abstract F070] Erişim: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jbmr200116s1s1>
17. Clohisy DR, O’Keefe PF, Ramnaraine ML. Pamidronate decreases tumor-induced osteoclastogenesis in osteopetrotic mice. *J Orthop Res* 2001;19(4):554–8. [Crossref](#)
18. Fromigue O, Lagneaux L, Body JJ. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res* 2000;15(11):2211–21. [Crossref](#)
19. Senaratne SG, Mansi JL, Colston KW. The bisphosphonate zoledronic acid impairs membrane localisation and induces cytochrome c release in breast cancer cells. *Br J Cancer* 2002;86(9):1479–86. [Crossref](#)
20. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, Delmas P, Delaissé JM, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60(11):2949–54. Erişim: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/60/11/2949.long>
21. Virtanen SS, Väänänen HK, Härkönen PL, Lakkakorpi PT. Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 2002;62(9):2708–14. Erişim: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/62/9/2708.long>
22. Santini D, Vincenzi B, Awisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1080–4. Erişim: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/8/5/1080.long>
23. Zimering MB. Effect of intravenous bisphosphonates on release of basic fibroblast growth factor in serum of patients with cancer-associated hypercalcemia. *Life Sci* 2002;70(16):1947–60. [Crossref](#)
24. Baker J, Verneris MR, Kivivuori SM, Schimmelpfenig CH, Negrin RS. Bisphosphonate and IPP expanded  $\gamma\delta$  T cells have in vitro and in vivo antitumor function? *Blood* 2001;98:167a. [Abstract 704]
25. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO guidelines working group. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii124–37. [Crossref](#)
26. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, Dhesy-Thind SK, Dillmon MS, Eisen A, Frank ES, Jaggi R, Jimenez R, Theriault RL, Vandenberg TA, Yee GC, Moy B. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3978–86. [Crossref](#)
27. Bhowmik D, Song X, Intorcchia M, Gray S, Shi N. Examination of burden of skeletal-related events in patients naive to denosumab and intravenous bisphosphonate therapy in bone metastases from solid tumors population. *Curr Med Res Opin* 2018;35(3):513–23. [Crossref](#)
28. Leu C-T, Luegmayer E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 2006;38(5):628–36. [Crossref](#)
29. Chaudhari KR, Kumar A, Megraj Khandelwal VK, Ukawala M, Manjappa AS, Mishra AK, Monkkonen J, Ramachandra Murthy RS. Bone metastasis targeting: a novel approach to reach bone using zoledronate anchored PLGA nanoparticle as carrier system loaded with Docetaxel. *J Control Release* 2012;158(3):470–8. [Crossref](#)
30. Bain SD, Bailey MC, Celino DL, Lantry MM, Edwards MW. High-dose estrogen inhibits bone resorption and stimulates bone formation in the ovariectomized mouse. *J Bone Miner Res* 1993;8(4):435–42. [Crossref](#)
31. Arns S, Gibe R, Moreau A, Monzur Morshed M, Young RN. Design and synthesis of novel bone-targeting dual-action prodrugs for the treatment and reversal of osteoporosis. *Bioorg Med Chem* 2012;20(6):2131–40. [Crossref](#)
32. Singh T, Kaur V, Kumar M, Kaur P, Murthy RSR, Rawal R. The critical role of bisphosphonates to target bone cancer metastasis: an overview. *J Drug Target* 2015;23(1):1–15. [Crossref](#)