

---

## Bifosfonatos nos doentes com cancro avançado

### Introdução

Os ossos saudáveis sofrem um processo dinâmico de reabsorção óssea e de formação de osso novo [1]. A remodelação óssea faz-se por três tipos de células, os osteócitos, os osteoclastos e os osteoblastos. No processo intervêm a gravidade, as hormonas sexuais, como os androgénios e os estrogénios, as hormonas reguladoras do cálcio, como a hormona paratireoideia e a calcitonina, e outras, como a hormona tireoideia e o cortisol. O pico da massa óssea atinge-se cerca dos 30 anos e depois há uma perda progressiva da massa óssea influenciada sobretudo por factores genéticos e vários factores de risco modificáveis, como o tabagismo, o álcool e actividade física reduzida. Nas mulheres a privação de estrogénios após a menopausa tem uma grande influência na perda de massa óssea.

As doenças oncológicas em geral predominam nas idades mais avançadas, portanto, a metastização óssea atinge muitas vezes ossos com alguma osteoporose. Isto é particularmente relevante nas mulheres, devido ao efeito da menopausa na massa óssea. Os fármacos usados no tratamento do cancro da mama, como os inibidores da aromatase, podem contribuir significativamente para a osteoporose e o risco de fracturas.

Na metastização óssea, os osteoclastos, que reabsorvem, e os osteoblastos, que depositam, sofrem a influência local e humoral do tumor metastático. As alterações da microestrutura óssea podem resultar numa reacção osteolítica, como é comum no cancro da mama, ou numa reacção osteoblástica, como é comum no cancro da próstata. Mas, na prática, muitas vezes as lesões têm componentes dos dois tipos [2]. Há muitos factores locais e sistémicos produzidos pelo tumor que promovem a proliferação e a actividade dos osteoclastos e/ou dos osteoblastos que levam à disrupção da reabsorção e/ou da deposição óssea. Neste contexto, o aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos resulta na libertação das citoquinas e factores de

crescimento armazenados na matriz óssea que podem estimular a proliferação tumoral, causando um círculo vicioso de destruição óssea e crescimento tumoral [2]. No mieloma múltiplo há um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, resultante da activação dos osteoclastos, supressão dos osteoblastos e do microambiente imunossuprimido da medula óssea [3]. Estes círculos, tanto nos tumores sólidos como do mieloma múltiplo podem ser interrompidos pelo uso de um inibidor dos osteoclastos: bifosfonato (BF) ou denosumab.

### **Farmacologia**

Os BF são assim designados devido à presença de uma ligação dupla de um átomo de carbono com o fósforo (P-C-P) [4]. Os BF classificam-se em dois grupos, os não nitrogenados e os nitrogenados, com base na presença de átomos de nitrogénio na sua estrutura. Os não nitrogenados – etidronato, clodronato e tiludronato – são considerados de primeira geração. Os nitrogenados – alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato – são de segunda e terceira gerações [4].

Os BF são análogos do pirofosfato resistentes às fosfatases endógenas [5,6]. Em culturas de tecidos inibem a osteólise induzida pela hormona paratireoideia, calcitriol, prostaglandinas e linfocinas [6,7]. Ligam-se aos cristais de hidroxiapatite, impedindo a sua dissolução, e inibem a actividade dos osteoclastos, macrófagos e monócitos e a diferenciação destes em osteoclastos [6]. Pensa-se que a inibição da actividade dos osteoclastos é a sua acção clinicamente relevante [5,8]. Provaram ser activos em várias situações caracterizadas pelo aumento da reabsorção óssea como a doença de Paget [7,9], a hipercalemia das doenças malignas [10-13], a osteoporose de desuso [14] e a osteoporose induzida pelo uso prolongado dos corticosteróides [15].

A supressão máxima da reabsorção óssea ocorre dentro de cerca de três meses do início da terapêutica administrada diária, semanal ou mensalmente e permanece depois

aproximadamente constante com a continuação do tratamento. Podem ser administrados por via oral ou IV. Como são altamente lipofílicos, são mal absorvidos por via oral: <1% da dose [4]. Só cerca de 50% da dose absorvida é retida selectivamente no esqueleto, sendo a restante eliminada na urina. A reabsorção óssea é mais rapidamente suprimida por via IV do que por via oral.

A eliminação faz-se por via renal e, assim, a função renal deve ser monitorizada e os BF por via IV devem ser evitados se a depuração da creatinina pelo método de Cockcroft-Gault for <30mL/min [2]. No entanto, o pamidronato e o zoledronato podem ser considerados na hipercalemia com insuficiência renal, mas com cuidados e após hidratação adequada [2].

## **Aplicações dos BF nas doenças oncológicas**

### **Eventos relacionados com o esqueleto**

Nos doentes oncológicas, os BF podem reduzir ou atrasar o risco de eventos relacionados com o esqueleto (ERE), como fracturas patológicas, compressão medular, radioterapia ou cirurgia para o osso, com ou sem hipercalemia [16], em vários tipos de tumor. Assim, preservam a mobilidade, o funcionamento social e a qualidade de vida no decurso da doença metastática progressiva [17]. Há poucos dados quanto ao uso óptimo dos BF, sobretudo quanto ao início e à duração do tratamento. Na ausência de dados, para maximizar os benefícios dos BF recomendou-se iniciar a terapêutica logo que as metástases ósseas sejam diagnosticadas por meios radiológicos, mesmo que sejam assintomáticas [17]. Na ausência de efeitos indesejáveis, o benefício dos BF no cancro da mama foi observado durante 2 anos. Mas, como o risco de ERE se mantém, recomenda-se que o tratamento se prolongue para além dos 2 anos, mas avaliando sempre o risco [17]. Não devem ser interrompidos quando ocorre um ERE, porque há estudos que mostram uma redução significativa de ERE subsequentes com o zoledronato [17].

Dos BF em uso clínico, o zoledronato é o mais potente. No caso do cancro da mama o pamidronato pode também ser considerado. O zoledronato tem várias vantagens relativamente ao pamidronato, além da potência superior. O zoledronato administra-se em 15 minutos, enquanto o pamidronato necessita de duas horas. Também mostrou ser mais eficaz em vários tipos de tumor sólidos e no mieloma múltiplo [2].

A dose habitual do zoledronato é de 4 mg IV, cada 3 a 4 semanas e o pamidronato é de 90 mg IV, cada 4 semanas [18]. Há, no entanto, estudos que mostram que o zoledronato e o pamidronato administrados com intervalos de 12 semanas, em doentes com cancros da mama e da próstata, em comparação com intervalos de 4 semanas não produziram resultados inferiores [2].

### **Dor óssea**

Uma revisão Cochrane de 2002 concluiu que os dados disponíveis apoiavam a eficácia dos BF em produzir algum alívio da dor associada a metástases ósseas [19]. No entanto, os dados eram insuficientes para recomendar os BF para efeito imediato, como terapêutica de primeira linha e para definir o BF mais eficaz ou a sua eficácia relativa para as diferentes neoplasias. Portanto, os BF devem ser considerados quando os analgésicos e/ou a radioterapia são inadequados no tratamento das metástases ósseas metastáticas.

Decorridos cerca de 20 anos a situação é aproximadamente a mesma. Deste modo, os BF mais usados são geralmente [20]:

- Pamidronato – 90 mg IV cada 3 a 4 semanas, nos cancros da mama, da próstata e no mieloma múltiplo;
- Zoledronato – 4 mg IV a cada 3 a 4 semanas, nos mesmos tipos de neoplasia e noutras;

- Ibandronato – 6 mg IV a cada 3 semanas ou 50 mg por via oral diariamente no cancro da mama e 2 mg IV por mês no mieloma múltiplo.

O controlo da dor com os BF demora algumas semanas a atingir o máximo. Portanto, devem considerar-se apenas para os doentes com uma sobrevivência relativamente longa, não se podendo esperar um efeito agudo ou a curto prazo. A duração do tratamento pode ser de meses ou anos, devendo a decisão ser tomada caso a caso como se disse na secção anterior.

Em face dos dados disponíveis, pode dizer-se que o BF de eleição é o zoledronato, na maioria dos casos, na dose de 4 mg IV a cada 4 semanas, podendo ser ajustada se houver insuficiência renal. Em doentes com progressão da doença no esqueleto e dor apesar do uso de pamidronato, a alteração para zoledronato ou Ibandronato pode melhorar o controlo da dor [17]

### **Hipercalemia**

A hipercalemia ocorre com frequência em muitos tipos de cancro, mas é mais comum no cancro do pulmão de não pequenas células, no cancro da mama, no mieloma múltiplo nos cancros epidermóides da cabeça e pescoço, nos carcinomas uroteliais e no cancro do ovário [21]. A hipercalemia pode ser humoral ou osteolítica. Mas, em ambos os casos, a hipercalemia ocorre por reabsorção óssea excessiva. Por isso, o tratamento fundamental envolve o uso de agentes anti-reabsortivos, como os BF. Como a hipercalemia se associa a desidratação, por vezes profunda, o seu uso deve fazer-se após a correcção da depleção de volume.

O zoledronato na dose de 4 mg IV é mais eficaz do que o pamidronato. Com o zoledronato, ao dia 4 após a infusão, em 50% dos doentes o cálcio normaliza e ao dia 10 há normalização em 88,4% [21]. A duração mediana da resposta completa é de 32 dias. Usa-se numa infusão IV de 15 minutos, com intervalos de 3 a 4 semanas, mas se necessário podem administrar-se com maior frequência [22]. Como foi dito atrás, o zoledronato pode agravar a insuficiência renal e não deve ser usado se a depuração da creatinina for <30 mL/min. Nestes casos, pode usar-se o

Ibandronato que é seguro na insuficiência renal [23]. A dose de Ibandronato mais usada no tratamento da hipercalcemia é de 4 mg IV, em infusão de 1 a 2 horas a cada 3 a 4 semanas [24].

## **Efeitos indesejados**

### **Reacções de fase aguda**

Os BF IV podem causar uma reacção de fase aguda. Essa reacção pode incluir mialgias, artralguas, febre e sintomas gripais, como leucocitose, arrepios, fadiga e dor óssea. Cerca de 1/3 dos doentes têm uma reacção após a primeira infusão, mas a incidência diminui progressivamente com as infusões subsequentes [25]. O paracetamol, ou um AINE, administrado antes ou após a infusão pode reduzir os sintomas. É importante informar os doentes da possibilidade de ocorrerem estes sintomas antes do tratamento e explicar-lhes que apesar de incomodativas essas reacções não são graves e que diminuirão com a continuação do tratamento.

### **Alterações hidroelectrolíticas**

Os BF podem provocar hipocalcemia e hipofosfatemia. Geralmente são ligeiras e assintomáticas. O risco de hipocalcemia grave necessitando de intervenção é pequeno, mas pode ocorrer sobretudo em doentes com níveis baixos de vitamina D, doença renal crónica e/ou insuficiência hepática [25]. Antes do tratamento os níveis de cálcio e de vitamina D devem ser avaliados e os níveis baixos devem ser suplementados antes do início do tratamento. A maioria dos doentes nessas condições deve receber 1000 mg de cálcio (via dieta ou suplementação) e 800 a 1200 U de vitamina D diariamente [25].

### **Toxicidade renal**

A toxicidade renal associa-se aos BF administrados por via oral ou IV, embora o potencial seja maior quando administrados por via IV [25]. O pamidronato e, com mais frequência, o

---

zoledronato têm sido associados a insuficiência renal aguda e crónica [22]. O lbandronato não se associa a insuficiência renal. A insuficiência renal aguda pode ser reversível, mas podem persistir vários graus de insuficiência, podendo tornar-se crónica. O pamidronato pode causar síndrome nefrótica, nefrite tubulointersticial e síndrome de Fanconi (aminoacidúria, glicosúria e ácido úrico sérico baixo). O zoledronato provoca tipicamente necrose tubular aguda. O risco depende da dose e do tempo de infusão, pelo que as doses recomendadas e os tempos de infusão devem ser respeitados. A insuficiência renal prévia é outro factor de risco, assim como a idade avançada. A duração do tratamento é outro factor de risco, embora haja casos de tratamentos durante mais de 10 anos sem toxicidade [22].

O tratamento da insuficiência renal associada aos BF é essencialmente de suporte. A prevenção é essencial. Isto inclui hidratação adequada, avaliar a creatinina antes de cada infusão, evitar o uso de agentes nefrotóxicos, reduzir a dose nos doentes com insuficiência renal ligeira (para o zoledronato) e não usar no caso de deterioração da função renal [22]. Em geral, não se recomenda o tratamento se a creatinina sérica for  $> 3\text{mg/dL}$  ou a depuração da creatinina  $<30\text{ mL/min}$  – com a possível excepção no tratamento da hipercalemia. O pamidronato e o zoledronato devem ser suspensos se a creatinina sérica aumentar mais do que duas vezes em relação ao valor de base ou  $>0,5\text{ mg/dL}$  nos doentes com valores de base  $\leq 1,4\text{ mg/dL}$  e  $>1\text{ mg/dL}$  para os outros. O pamidronato pode ser usado com segurança para o tratamento a curto prazo da hipercalemia nos doentes em hemodiálise [22]. Quando é necessário o tratamento com zoledronato em doentes com insuficiência renal, calculada pela fórmula de Crockcroft-Gault, se a depuração da creatinina for de 30 a 60 mL/min a dose deve ser de 3,5 mg, se for 40 a 49 mg, 3,3 mg e se for de 30 a 39 mg, 3 mg [22].

É possível retomar o tratamento após deterioração da função renal considerando os riscos e os benefícios. O zoledronato tem sido retomado com segurança quando a creatinina regressa a

10% da linha de base, deve ser suspensa indefinidamente se não houver melhoria em 4 a 8 semanas [22].

### **Complicações oculares**

Há várias comunicações de complicações associadas ao pamidronato IV. A sua incidência é baixa, cerca de 0,05% [22]. Também foram descritas com o alendronato e o risedronato e com o zoledronato, mas com este ainda menos.

Por ordem decrescente de frequência, foram descritos conjuntivite inespecífica, uveíte, esclerite, episclerite, edema das pálpebras, neurite óptica e retrobulbar, edema periorbital ou orbital, paralisia de nervo craniano (III ou IV [26]), ptose, blefarite, hemorragia conjuntival e proptose [26]. Estas alterações manifestam-se por vários sintomas, por ordem decrescente, visão turva, dor ocular, fotofobia, diplopia, alucinações visuais e visão amarela [26]. Os sintomas ocorrem em 6 a 48 após a infusão, geralmente após a primeira ou segunda infusão, mas podem manifestar-se em infusões posteriores [22].

Se for necessário continuar o tratamento, deve ser feita uma avaliação oftalmológica formal. Os doentes com conjuntivite ou episclerite isoladas têm um bom prognóstico e têm geralmente uma resolução completa dos sintomas sem tratamento específico após alguns dias, e continuar o tratamento com BF é geralmente seguro [22]. Os sintomas desses doentes podem ser mitigados com AINE em gotas oftálmicas e, os doentes com episclerite podem responder bem a gotas de corticosteróides tópicos. Os doentes com problemas mais graves com uveíte ou esclerite podem ter consequências graves e, embora a recuperação completa seja possível, muitas vezes demora várias semanas, mas podem persistir alterações residuais [22].

### **Osteonecrose da mandíbula**

Os BF estão entre os fármacos associados à “osteonecrose da mandíbula relacionada com a medicação” (ONMRM). Os critérios para definir ONMRM são os seguintes [27]:

- Tratamento actual ou prévio com agentes anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos;
- Osso exposto ou osso que pode ser explorado através de uma fistula intra ou extra-oral na região maxilofacial e que persistiu por mais de oito semanas;
- Sem história de irradiação para a mandíbula ou doença metastática óbvia da mandíbula.

A ONMRM foi descrita pela primeira vez em 2003 e atribuída aos BF, mas hoje reconhece-se que muitos outros medicamentos a podem produzir.

A incidência ONMRM associada aos BF é de 1 a 3% nos doentes com cancro tratados por via IV e de 0,01 a 0,1% nos doentes com osteoporose tratados por via oral [25]. Nos doentes com cancro o tratamento concomitante com agentes quimioterapêuticos, agentes antiangiogénicos e corticosteróides.

A apresentação da ONMRM caracteriza-se pela presença de osso necrótico exposto numa área da cavidade oral normalmente coberta por mucosa ou a presença de um trajecto fistuloso. O local pode estar rodeado por tecido inflamado, apresentar secreção purulenta e ser doloroso [28]

O tratamento da ONMRM é muito difícil e, por isso, a prevenção é fundamental. Para a prevenção da ONMRM é necessária a manutenção de uma higiene oral óptima e o diagnóstico e tratamento de doenças orais que possam existir, antes de iniciar o tratamento com BF [27]. O uso de fluor e lavagens com cloro-hexidina são outros meios de prevenção [27]. Os profissionais devem monitorizar de perto o estado oral dos doentes e educá-los nas técnicas de higiene oral, exame da boca por rotina, evitar o tabaco e o uso excessivo de álcool. Os portadores de próteses têm um risco maior de ONMRM, provavelmente pela irritação crónica das gengivas [25]. Nos doentes a tomar BF devem evitar-se, se possível, procedimentos invasivos como extrações ou implantes dentários. No entanto, procedimentos menos invasivos como limpeza dentária, colocação de coroas ou reparação de cavidades têm um risco baixo. Se for necessária uma

extração dentária ou outro procedimento invasivo, a interrupção temporária do BF deve ser considerada, mas durante quanto tempo não se sabe [25].

O tratamento da ONMRM envolve principalmente controlar infecções dos tecidos moles e do osso e controlar a dor. Recomenda-se que um dentista com experiência em ONMRM observe o doente [25].

A Associação Americana dos Cirurgiões Maxilofaciais produziram um sistema de estádios de ONMRM com directrizes de tratamento [27]:

- Em risco – sem osso necrótico aparente em doentes tratados com BF IV ou orais
  - Sem indicação de tratamento; educação do doente
- Estádio 0 – Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com dados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas
  - Tratamento sistémicos, incluindo o uso de analgésicos e antibióticos
- Estádio 1 – Osso exposto e necrótico ou fistulas ligadas ao osso em doentes assintomáticos e não têm sinais de infecção
  - Limpeza da boca com antibacterianos; seguimento clínico trimestral; educação dos doentes; revisão da indicação para continuar o BF
- Estádio 2 - Osso exposto e necrótico ou fistulas ligadas ao osso associado a infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta
  - Tratamento sintomático com antibióticos orais; limpeza da boca com antibacterianos; controlo da dor; desbridamento para alívio da irritação e controlo da infecção
- Estádio 3 - Osso exposto e necrótico ou fistulas ligadas ao osso em doentes com dor, infecção e  $\geq 1$  dos seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região

do osso alveolar (i.e. bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e zigoma) resultando em fractura patológica, fístula extra-oral, comunicação oroantral ou oronasal ou osteólise estendendo-se para o bordo inferior da mandíbula

- Antibióticos orais; limpeza da boca com antibacterianos; controlo da dor; desbridamento cirúrgico ou ressecção para palição a longo-prazo da infecção e da dor.

Esta classificação e estratégia de tratamento tem uma grande aceitação internacional, embora alguns aspectos estejam em discussão, nomeadamente o estágio 0 [28].

### **Fractura femoral atípica**

Ao contrário da ONMRM que ocorre após doses altas de BF, a maioria, embora não todos, dos doentes com fracturas femorais atípicas (FFA) recebem doses mais baixas de BF usadas habitualmente para tratar a osteoporose [28].

A fractura femoral atípica é uma complicação rara e grave ligada ao uso a longo-prazo dos BF. Ocorrem sobretudo após um trauma mínimo na área subtrocantérica ou na diáfise do fémur. O padrão da fractura é geralmente transversa sem cominuição [25].

American Society for Bone and Mineral Research - critérios para a definição de caso de FFA [29]:

- A fractura deve estar localizada na diáfise femoral desde o pequeno trocânter até à região supracondiliana do fémur.
- Além disso, pelo menos 4 dos 5 critérios major devem estar presentes. Nenhum dos critérios minor é necessário, mas têm sido por vezes associados a essas fracturas
  - Critérios major:
    - A fractura associa-se a nenhum ou a mínimo traumatismo, como uma queda da altura de pé ou menos
    - A linha de fractura tem origem no córtex lateral e é essencialmente transversa na sua orientação, embora se possa tornar oblíqua à medida que progride medialmente no fémur
    - As fracturas completas estendem-se através dos dois córtices e pode associar-se a uma espícula medial; as fracturas incompletas envolvem apenas o córtex lateral
    - A fractura é não cominutiva ou minimamente cominutiva

- No local da fractura há espessamento periosteal ou endosteal do córtex lateral
  - Critérios minor
    - Aumento generalizado na espessura cortical das diáfises femorais
    - Sintomas prodrómicos uni ou bilaterais, como dor inguinal ou na coxa
    - Fracturas bilaterais completas ou incompletas das diáfises femorais
    - Atraso na cura da fractura
  - Critérios de exclusão
    - Fracturas do colo do fémur
    - Fracturas intertrocantéricas com extensão subtrocantérica em espiral
    - Fracturas periprostésicas
    - Fracturas patológicas associadas a tumores ósseos primários ou metastáticos
    - Fracturas associadas a várias doenças ósseas; ex., doença de Paget, displasia fibrosa, etc
- 

Doentes com tratamentos longos com BF que apresentem dor da coxa ou inguinal devem fazer radiografias de ambos os fémures, porque a FFA afecta o membro contralateral em 28% dos casos e a avaliação deste membro deve fazer-se mesmo se não haja sintomas [25]. As FFA podem apresentar-se como espessamento cortical lateral ou como uma fractura incompleta que pode progredir para se tornar completa.

Quando o diagnóstico de FFA for estabelecido, as cargas devem ser reduzidas. O tratamento de eleição é cirúrgico. O tratamento conservador, menos eficaz do que o cirúrgico, pode ser uma opção em doentes com fracturas incompletas, dor ligeira ou comorbilidades graves [25].

## Referências

1. Shapiro CL. Bone-modifying Agents (BMAs) in Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2021;21:e618–e630.
2. Schwartz E, Reichert Z, Van Poznak C. Pharmacologic management of metastatic bone disease. Bone 2022; 158 :115735
3. Gau YC, Yeh TJ, Hsu CM, Hsiao SY, Hsiao HH. Pathogenesis and Treatment of Myeloma-Related Bone Disease. Int J Mol Sci 2022;23:3112.

4. Villatoro-Villar M, Kwok CK. Bisphosphonates, Bone and Joint Pain. *Current Osteoporosis Reports* 2021;19:417–428.
5. Siris ES, Hyman GA, Canfield RE: Effects of dichloromethylene diphosphonate in women with breast carcinoma metastatic to the skeleton. *Am J Med* 1983; 74: 401-406.
6. Kanis JA, Urwin GH, Gray RES, et al: Effects of intravenous etidronate disodium on skeletal and calcium metabolism. *Am J Med* 82 (suppl 2A): 55-70.
7. Meunier PJ, Chapuy MC, Delmas P, Charhon S, Edouard C, Arlot M: Intravenous disodium etidronate therapy in Paget's disease of bone and hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 2A): 71-78.
8. Canfield RE: Rationale for diphosphonate therapy in hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 2A): 1-5.
9. Drake S, Massie JD, Postlethwaite AE, Palmieri GMA: Pamidronate sodium and calcitonin-resistant Paget's disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 401-403.
10. Jacobs TP, Gordon AC, Silverberg SJ, et al: Neoplastic hypercalcemia: physiologic response to intravenous etidronate disodium. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 2A): 42-50.
11. Hasling C, Charles P, Mosekilde L: Etidronate disodium in the management of malignancy-related hypercalcemia. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 2A): 51-54.
12. Singer FR, Fernandez M: Therapy of hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1987; 82 (suppl 2A): 34-41.
13. Sleeboom HP, Bijvoet OLM, Van Oosterom AT, Gleed JH, O'Riordan JLH: Comparison of intravenous (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate and volume repletion in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1983; II: 239-243.
14. McIntyre HD, Cameron DP, Urquhart SM, Davies WE: Immobilization hypercalcaemia responding to intravenous pamidronate sodium therapy. *Postgrad Med J* 1989; 65: 244-246.

15. Reid JR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK: Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1988; I: 143-146.
16. Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R, Fallowfield L, Wei R, Öhrling K, Qian Y. Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer* 2015;23:1157–1168.
17. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420–432.
18. Zhao X, Hu X. Dosing of zoledronic acid with its anti-tumor effects in breast cancer. *J Bone Oncol* 2015;4:98-101.
19. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002068.
20. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 462–472.
21. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *N Engl J Med* 2022;386:1443-1451.
22. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17:897–907.
23. Body JJ, Diel IJ, Tripathy D, Bergstrom B. Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Care* 2006;15:299–302
24. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergström B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-547.
25. Jara MA, Varghese J, Hu MI. Adverse events associated with bone-directed therapies in patients with cancer. *Bone* 2022;158: 115901.

26. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and Other Ocular Side Effects Associated With Pamidronate Disodium. *Am J Ophthalmol* 2003;135:219–222.
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw–2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938–1956.
28. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;53:lgz009.
29. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.