

ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНОГО ЗАСТОСУВАННЯ БІСФОСФОНАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТОК ТА ВТРАТИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТОК

О.С. Бондарук

Інститут онкології АМН України, Київ

Резюме. В статті наведені результати досліджень переваги перорального застосування клодронату при лікуванні хворих на рак молочної залози ранніх стадій, обговорюється потенційна роль інших бісфосфонатів (ібандронат та золедронат) як компоненту ад'ювантної терапії таких хворих. Також розглянуті питання щодо позитивного впливу бісфосфонатів на мінеральну щільність кісток при проведенні системної цитостатичної терапії хворих із деякими типами пухлин.

Ключові слова: ад'ювантна терапія, бісфосфонати, рак молочної залози, мінеральна щільність кісток, метастатичне ураження кісток.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ И СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ

О.С. Бондарук

Резюме. В статье представлены результаты исследований целесообразности перорального применения клодроната при лечении больных раком молочной железы ранних стадий, обсуждается потенциальная роль других бисфосфонатов (ибандронат и золедронат) как компонента адьювантной терапии таких больных. Также рассмотрены вопросы, касающиеся положительного влияния бисфосфонатов на минеральную плотность костей при проведении системной цитостатической терапии больных некоторыми видами опухолей.

Ключевые слова: адьювантная терапия, бисфосфонаты, рак молочной железы, минеральная плотность костей, метастатическое поражение костей.

EFFICACY OF ADJUVANT BISPSPHONATES THERAPY FOR PREVENTING OF BONE METASTASES AND DECREASING OF BONE MINERAL DENSITY

O.S. Bondaruk

Summary. This article outlines the results of studies, that there is increasing evidence that oral clodronate has important clinical benefits in early breast cancer, and discusses the potential role of other bisphosphonates (ibandronate and zoledronic acid) as the components of adjuvant therapy of this patients. Moreover some dates about positive influence on bone mineral density during systemic cytostatic therapy of patients with some tumour types are observed.

Key words: adjuvant therapy, bisphosphonates, bisphosphonates, breast cancer, bone mineral density, bone metastases.

Адреса для листування:

Бондарук Ольга Сергіївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України

Бісфосфонати є найпотужнішими інгібіторами резорбційної активності остеокластів, яку спостерігають при метастатичному ураженні скелета. Доведена здатність бісфосфонатів знижувати частоту ускладнень метастатичного процесу на 30–40% [13, 40]. При тривалому прийомі цих препаратів достовірно зменшується частота виникнення патологічних переломів хребців та, відповідно, компресії спинного мозку, а також, такого загрозливого метаболічного розладу як гіперкальціємія. Результати останніх досліджень демонструють наявність позитивної кореляції між вираженістю такого ефекту та тривалістю лікування бісфосфонатами, крім того, чим раніше розпочата терапія, тим більша її ефективність [37, 40, 43].

На думку фахівців ASCO (Американської асоціації з клінічної онкології) при ранньому початку терапії бісфосфонатами перевагу слід надавати пероральним формам препаратів. Вони також вважають, що при наявності больового синдрому та збільшенні накопичення радіофармпрепаратів (РФП), яке виявлене за результатами остеосцинтиграфії, навіть за умови відсутності змін на рентгенограмах, слід розпочинати лікування хворих із застосуванням бісфосфонатів паралельно з системною терапією — хіміотерапією (ХТ) та гормонотерапією (ГТ). Однак, за наявності підвищеного накопичення РФП та відсутності больового синдрому недоцільно призначати бісфосфонати [4]. Рандомізовані клінічні дослідження щодо ефективності ад'ювантного застосування бісфос-

фонатів для запобігання виникненню кісткових метастазів у хворих на рак молочної залози (РМЗ) дали достатньо обнадійливі, але й дещо суперечливі результати.

Визначення ролі цих препаратів у якості засобу профілактики метастатичного ураження кісток відкриває широкі можливості для підвищення ефективності лікування хворих і, в першу чергу, на РМЗ, оскільки скелет є першим місцем локалізації метастатичних вогнищ у 25–40% таких пацієнтів.

На ранніх стадіях метастазування деструкція кісткової тканини виникає не під впливом пухлинних клітин, а внаслідок дії остеокластів, які активуються шляхом паракринної секреції метастатичними пухлинними клітинами деяких речовин, в першу чергу пептидів, подібних до паратиреоїдного гормону (РТНгР). Слід відзначити, що саме пухлини, які метастазують у кісткову тканину, здатні синтезувати такі пептиди. При колонізації кісткового мозку раковими клітинами відбувається секреція факторів, які пригнічують проліферацію нормальних остеобластів та підсилюють відповідь їх вторинних месенджерів на остеолітичні сигнали. Стимуляція остеокластичної резорбції кістки пептидом РТНгР та іншими факторами призводить до вивільнення продуктів деградації кісткового матрикса, які мають хемотаксичні властивості щодо пухлинних клітин. Локально продуковані РТНгР та інші остеолітичні фактори (трансформуючий фактор росту- α , інсуліноподібний фактор росту, деякі цитокіни) можуть індукувати диференціювання остеокластів із гемопоетичних стовбурових клітин та активувати наявні в кістках зрілі остеокласти. Збільшення кількості та активності остеокластів зумовлює локальні осередки остеолізу, які у подальшому стимулюють проліферацію пухлинних клітин. На клітинних лініях мієломи було показано, що пухлинні клітини можуть не тільки знижувати продукцію остеокальцину, але й підсилювати секрецію інтерлейкіну-6 остеокластами через прямі міжклітинні контакти, що підтверджує важливість кісткового мікрооточення в генезі пухлинно-індукованого остеолізу. Таким чином, значна кількість факторів, які викликають паракринну активацію остеокластів, призводять до деградації кісткового матриксу. В той же час, фактори росту та цитокіни, які синтезуються або накопичуються в кістковій тканині, можуть стимулювати проліферативні процеси в мікрометастатичних вогнищах, внаслідок чого виникає «хибне коло», яке й визначає характер міжклітинних взаємовідносин та характер пухлинного остеолізу [26, 36, 41].

Виходячи з наведеного, індукований пухлиною остеоліз можна лікувати та/або запобігати його виникненню як шляхом прямого впливу на клітини, які спричиняють деструкцію кісткової тканини, так і за допомогою препаратів, здатних пригнічувати індукований пухлиною остеоліз. Тому, однією із складових системної терапії

пацієнтів з метастатичним ураженням кісток, в першу чергу хворих на РМЗ, є застосування коректорів обміну кісткової тканини — бісфосфонатів, які є стабільними синтетичними аналогами неорганічного компонента кісткового матриксу [18, 26, 36].

Структура усіх бісфосфонатів включає Р-С-Р-фрагмент, який сприяє їх зв'язуванню з мінеральним матриксом кістки. Структура іншої частини молекули бісфосфонатів варіює залежно від модифікації бокового ланцюга, характер якого зумовлює їх відносну ефективність, побічні ефекти та особливості механізму дії. Ці препарати мають високу афінність до кристалів гідроксиапатиту. Їх застосування сприяє стабілізації неорганічного кісткового матриксу, сповільнює його резорбцію, перешкоджає адгезії пухлинних клітин на кістковому матриксі, що в свою чергу запобігає утворенню нових літичних вогнищ у скелеті [5, 15]. Бісфосфонати накопичуються переважно у зонах активної перебудови кісткової тканини. Вони впливають як безпосередньо на зрілі остеокласти, так модифікують активність різних ферментів. Бісфосфонати здатні розірвати «хибне коло» змін мікрооточення в кістках при їх метастатичному ураженні. Вони зменшують кількість остеокластів шляхом пригнічення поновлення популяції, знижують активність остеокластів та активують їх апоптоз. Крім того, бісфосфонати мають і цитотоксичну дію, яка була продемонстрована на макрофагах та деяких лініях пухлинних клітин *in vitro* [31, 34, 36]. Експериментальні та клінічні дані про наявність цитотоксичного впливу бісфосфонатів залишаються суперечливими, однак не викликає сумнівів доцільність їх застосування для лікування та профілактики злоякісного остеолізу [11].

Бісфосфонати є ефективними засобами лікування хворих у випадках, коли переважає надмірна активність остеокластів та резорбція кісток, в тому числі й при остеопорозі та хворобі Педжета. Результати декількох рандомізованих клінічних досліджень, присвячених лікуванню хворих на РМЗ з метастатичним ураженням кісток, переконливо свідчать про здатність бісфосфонатів зменшувати кількість ускладнень та клінічних проявів, метастатичного ураження кісток: патологічних переломів, гіперкальциємії, компресії спинного мозку, вираженості больового синдрому, необхідності в хірургічному втручанні або променевої терапії. На жаль, вони не продемонстрували збільшення виживаності таких хворих [3, 29, 35, 42, 51, 54].

Із групи бісфосфонатів для лікування хворих з метастатичним ураженням кісток найчастіше застосовують клодронат та памідронат [29, 35, 54]. Золедронат та ібандронат відносять до нової генерації бісфосфонатів, які є потенційно більш активними та мають ряд переваг у якості засобів для зменшення частоти ускладнень метастатичного ураження скелета [3, 42, 51]. Оскільки бісфосфонати є препаратами для підтримуючої терапії, що

значно зменшують кількість скелетних ускладнень, збільшують термін до їх виникнення, але не запобігають цьому повністю, то, на думку J.J. Body, критерії припинення терапії бісфосфонатами повинні відрізнятися від таких для класичних протипухлинних препаратів — тобто прогресування захворювання може не бути причиною для припинення терапії бісфосфонатами [4].

На жаль на теперішній час відсутні критерії для індивідуалізації терапії бісфосфонатами — тобто не існує чітких рекомендацій кому, коли та на який термін їх призначати. Можливо результати подальшого дослідження нових біохімічних маркерів кісткового обміну, зокрема специфічної для остеокластів ізоформи тартрат-резистентної кислоти фосфатази, дозволять індивідуалізувати терапію бісфосфонатами та, при необхідності, застосовувати їх на більш ранніх стадіях захворювання (як це відбувається при мієломній хворобі — терапію розпочинають в момент виявлення літичного вогнища), а також визначати оптимальну тривалість терапії. Така оптимізація використання бісфосфонатів дозволить досягти не тільки покращання якості життя хворих з метастатичним ураженням кісток, але й підвищити ефективність їх лікування [4].

Результати доклінічних досліджень свідчать про здатність бісфосфонатів запобігати утворенню нових метастатичних вогнищ в кістках. В експерименті було доведено, що бісфосфонати перешкоджають адгезії пухлинних клітин (раку молочної та передміхурової залози) на кістковий матрикс, пригнічують виділення факторів росту, які знаходяться в кістковому матриксі та підвищують чутливість остеокластів, макрофагів та пухлинних клітин до апоптозу [5, 11, 19, 21, 53].

З урахуванням даних цих експериментальних робіт було проведено 3 рандомізованих клінічних дослідження щодо ефективності ад'ювантного застосування клодронату для лікування хворих на РМЗ, в яких отримали суперечливі результати. У дослідження, проведене I. Diehl та співавторами (Німеччина), були включені 302 хворі з первинним РМЗ без клініко-рентгенологічних ознак метастатичного ураження кісток, але з імуноцитохімічним підтвердження пухлинного ураження кісткового мозку. Протягом 2 років пацієнтки основної групи отримували клодронат, контрольної — плацебо. За 5 років спостереження у хворих основної групи встановили зменшення частоти рецидивів кісткових метастазів, а також тенденцію до зменшення частоти виникнення вісцеральних метастазів та збільшення показника загальної виживаності [16, 17]. В подальшому ефект від ад'ювантного застосування клодронату дещо зменшувався. В той же час, це дослідження неможливо віднести до класичного ад'ювантного, оскільки в нього увійшли лише жінки з вже існуючим мікростатичним ураженням кісток. Крім того, незважаючи на достовірне збільшення показника безрецидивної виживаності, при

збільшенні тривалості спостереження відзначена відсутність впливу клодронату на частоту виникнення позакісткових метастатичних вогнищ [27].

Фінські дослідники при лікуванні протягом 3 років клодронатом 299 хворих на РМЗ з метастатичним ураженням аксильарних лімфатичних вузлів отримали протилежні результати — відсутність впливу на частоту метастатичного ураження кісток та на частоту виникнення вісцеральних метастазів та рівень загальної виживаності [45]. Через 5 років спостереження частота метастатичного ураження кісток була ідентичною в групах хворих, які отримували клодронат або плацебо, при цьому частота виникнення вісцеральних метастазів була достовірно вищою в групі хворих, які отримували клодронат, серед них також нижчими були показники виживаності. Наводячи результати 10-річного спостереження, T. Saarto та співавтори відзначають, що на відміну від попередніх даних, застосування клодронату не має негативного впливу на загальну виживаність хворих, але зменшує показник їх безрецидивної виживаності [46]. Такі результати можуть бути пов'язані з тим, що, порівняно з контролем, в групі хворих, які отримували клодронат, було достовірно більше пацієнтів з негативним рецепторним статусом пухлини (відсутністю як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів), що є негативним прогностичним фактором, який значно збільшує вірогідність рецидиву процесу та зменшує виживаність.

В проведеному нещодавно рандомізованому багаточетовому дослідженні, приймали участь 1079 хворих на операбельний РМЗ. Призначення цим хворим клодронату в якості препарату ад'ювантного впливу призвело до збільшення показника загальної виживаності порівняно з тими, які отримували плацебо [39]. Протягом 2 років лікування клодронатом у хворих спостерігали статистично достовірне зменшення кількості кісткових метастазів. Однак при 5-річному спостереженні не виявили впливу клодронату на частоту виникнення вісцеральних метастазів, але, на відміну від попереднього дослідження, не було й тенденції до її збільшення. В той же час в групі пацієнтів, які отримували клодронат, показник загальної виживаності був достовірно вищим, зменшилась вірогідність виникнення метастазів в кістках на 56%, а смертності — на 23% [38].

На думку D.A. Cameron потрібне подальше дослідження можливостей застосування клодронату в ад'ювантному режимі, оскільки такий традиційний прогностичний фактор, як естрогенний статус пухлини, не визначали приблизно у третини хворих, які увійшли у дослідження T. Powels та співавторів, тому невідома співставність груп за цим важливим показником [8].

Обнадійливі, але суперечливі результати цих досліджень висуюють на перший план не-

обхідність проведення в майбутньому досліджень для визначення впливу бісфосфонатів на частоту розвитку кісткових метастазів та підвищення виживаності хворих на ранній РМЗ. Наприклад, дослідники National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) нещодавно завершили багатоцентрове дослідження NSABP 34 для підтвердження ролі ад'ювантного 3-річного прийому клодронату порівняно з плацебо на показники безрецидивної виживаності та прогресування пухлини у 3400 хворих на РМЗ I або II стадії. Публікації результатів цього дослідження з'являться наприкінці 2007 р. [30]. Крім того, дослідники North American Intergroup запропонували провести дослідження ефективності ад'ювантного використання нових представників класу бісфосфонатів, які мають потенційно більшу активність, ніж клодронат.

I. Kokufu та співавтори навели результати невеликого нерандомізованого дослідження ефективності ад'ювантного застосування памідронату у хворих на РМЗ з групи високого ризику. Біля 90 жінок з ураженням 4 та більше аксилярних лімфатичних вузлів залежно від їх бажання увійшли до групи, пацієнтам якої був призначений памідронат у дозі 45 мг кожні 2 тижні, або до контрольної групи. При терміні спостереження до 5 років автори відзначили значне зменшення частоти виникнення скелетних метастазів у хворих, яким вводили памідронат. Показники загальної виживаності були порівнюваними в обох групах [28].

До розпочатого нещодавно 5-річного дослідження ефективності застосування золедронату — Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence (AZURE) — залучено 3300 хворих на РМЗ II та III стадії з підтвердженою відсутністю віддалених метастазів. Метою цього дослідження є визначення впливу золедронату у поєднанні зі стандартною ад'ювантною терапією на показники без рецидивної та загальної виживаності, термін виникнення кісткових та вісцеральних метастазів, частоту ускладнень з боку скелета. Золедронат у дозі 4 мг на введення застосовують щомісячно протягом півроку, потім 8 разів кожні 3 міс та 5 разів кожні 6 міс. Результати планується опублікувати в 2008 р. [12, 30].

Southwest Oncology Group (SWOG) також нещодавно розпочала велике рандомізоване дослідження (понад 6000 пацієнтів з I, II або IIIA стадією РМЗ) — SWOG 0307, в якому будуть порівнювати вплив на показники безрецидивної виживаності застосування в ад'ювантному режимі золедронату у дозі 4 мг щомісячно протягом 6 міс, потім — кожні 3 міс; клодронату перорально у дозі 1600 мг/добу та ібандронату перорально у дозі 50 мг/добу. Також вивчатимуть показники загальної виживаності, зміни мінеральної щільності кісток, показники якості життя хворих та роль маркерів кісткового метаболізму для прогнозування рецидиву кісткових метастазів [30]. Перевагами ібандронату, як і клодронату,

можна вважати наявність у них пероральної форми та відсутність, на відміну від золедронату, необхідності в постійному моніторингу функції нирок [1, 2]. Також позитивним моментом є те, що більшість пацієнтів (93%) надає перевагу саме пероральному прийому препаратів [6].

На сьогодні продовжується виконання ще декількох досліджень ефективності золедронату для профілактики втрати мінеральної щільності кісток. В дослідженні ABCSG-012 [22] вивчається ефективність 3-річного застосування золедронату в комбінації з гозереліном та тамоксифеном або анастрозолом (ГТ) у порівнянні з терапією лише ГТ; в дослідженні Z-FAST/ZO-FAST [49] вивчається ефективність 5-річного застосування комбінації золедронату та летрозолу залежно від ступеня втрати мінеральної щільності кістки.

Доведена здатність клодронату запобігати втраті мінеральної щільності кісток у хворих на РМЗ після хімічної кастрації та на фоні тривалого застосування антиестрогенів [44, 47, 52]. Можливість запобігання та лікування остеопорозу, який виникає у хворих внаслідок гормональної терапії, є дуже важливим моментом, оскільки більш широке застосування нових гормональних препаратів, таких як інгібітори ароматази, призводить до достовірного збільшення кількості патологічних переломів порівняно з традиційним тамоксифеном [9].

Аналогічна картина спостерігається при тривалому застосуванні клодронату у хворих на мієломну хворобу, навіть за наявності хіміорефрактерного типу пухлини, причому ефективність клодронату вище за умови більш раннього початку терапії і втрата щільності кісткової тканини ще є незначною [50]. Також доведена, за результатами гістометричних досліджень, антирезорбтивна активність клодронату на фоні андрогенної блокади у хворих на рак передміхурової залози [48]. Результати останнього подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження також свідчать про більшу ефективність клодронату за умови його раннього застосування [14]. Крім того, показники загальної виживаності та виживаності без прогресування метастатичного процесу в кістках були вищими в групі хворих, які отримували клодронат у дозі 2080 мг/доба, однак у цих хворих відмічали деяке погіршення загального статусу (за критеріями Карнофського) за рахунок збільшення частоти ускладнень з боку травного тракту та підвищення рівня лактат-дегідрогенази.

В останні роки також проведена велика кількість досліджень, присвячених вивченню ефективності клодронату при лікуванні пацієнтів з остеопорозом різного генезу. Наприклад, клодронат запобігає розвитку остеопенії [52], виникненню переломів хребців при вторинному остеопорозі у чоловіків і жінок [32], а також розвитку остеопорозу на фоні терапії кортикостероїдами у

хворих з ревматоїдним артритом [20]. Також цей препарат ефективний при лікуванні хворих на дифузний склерозуючий остеомієліт [33] і має нормалізуючий вплив на кістковий обмін [24].

Пероральне застосування клодронату у хворих з рецидивом РМЗ без ураження кісток призводило до зменшення кількості виявлених в подальшому скелетних метастатичних вогнищ, але в дослідження включили невелику кількість хворих, тому результати не є статистично достовірними. Пероральне застосування памідронату у хворих на РМЗ (без ураження кісток) не продемонструвало ніяких переваг, крім того, воно супроводжувалося вираженими побічними ефектами з боку травного тракту [36].

У випадку доведеної переваги ад'ювантного застосування бісфосфонатів в подальшому дуже важливим буде визначити найбільш оптимальний препарат та схеми його застосування. На теперішній час залишається нез'ясованим, чи потрібно призначати його в такій же дозі, як і за наявності метастатичного ураження кісток, чи буде достатньо ефективною менша доза. Також не встановлено, чи необхідно застосовувати бісфосфонати для тривалого лікування пероральними формами, чи більш ефективним буде їх переривчасте внутрішньовенне введення. Невідомою залишається й оптимальна тривалість лікування, так які наявні на теперішній час результати дослідження доводять, що 2-річний прийом клодронату є недостатнім. Крім того, для з'ясування можливості бісфосфонатів дійсно запобігати виникненню кісткових метастазів потрібне спостереження за хворими протягом тривалого часу, оскільки не виключено, що препарати тільки відстрочують їх появу.

Зрозуміло, що необхідні подальші дослідження щодо визначення критеріїв для найбільш ефективного ад'ювантного застосування бісфосфонатів з урахуванням особливостей пухлини та пацієнта, що дозволить визначити прогностичні фактори високого ризику виникнення кісткових метастазів. Незалежно від ступеня пригнічення розвитку кісткових метастазів, у хворих на РМЗ позитивним ефектом від застосування бісфосфонатів є запобігання втраті мінеральної щільності кісток. Такий кінцевий ефект є вкрай важливим в зв'язку зі збільшенням частоти застосування у якості ад'ювантної гормональної терапії інгібіторів ароматази (замість селективних інгібіторів естрогенових рецепторів). Вплив бісфосфонатів на мінеральну щільність кісток також потребує подальшого вивчення, причому не тільки у хворих на РМЗ, а й у хворих на рак передміхурової залози, а також проведення аналізу співвідношення ризик/перевага [7, 23].

Питання про ефективність бісфосфонатів як засобу зменшення частоти виникнення метастатичного ураження кісток у хворих на РМЗ ранніх стадій залишається відкритим. Відповідно до цього, на теперішній час, застосування бісфос-

фонатів для зменшення кількості рецидивів РМЗ поза клінічними дослідженнями ще не рекомендують [25, 37]. Такі дані щодо ефективності клодронату стали стимулом для подальших клінічних та лабораторних досліджень, в тому числі з використанням нових препаратів цього класу. Потрібно однозначно визначити чи можуть ці препарати зменшувати частоту метастатичного ураження кісток, чи трансформується це в збільшення виживаності або в покращення якості життя за рахунок зменшення частоти ускладнень з боку скелету. Хоча, на думку М. Clemons та S. Verma, ефективність тривалого перорального прийому клодронату для профілактики метастатичного ураження скелета можна вважати доведеною, результати численних досліджень також демонструють збільшення показників виживаності, а застосування нових препаратів можливо продемонструє кращу переносимість хворими та кращі віддалені результати [10].

Таким чином, роль бісфосфонатів у зменшенні частоти ускладнень при метастатичному ураженні скелета не викликає сумнівів. Перспективним є і тривале застосування бісфосфонатів для зменшення втрати мінеральної щільності кісток у хворих на рак молочної та передміхурової залози, які отримують протипухлинну хіміо- та гормонотерапію. Тож можна сподіватися, що доцільність їх ад'ювантного застосування буде належним чином обґрунтована.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Atula S., Powles T., Paterson A., McCloskey E., Nevalainen J., Kanis J.* (2003) Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drug Saf.*, 26(9): 661–671.
2. *Bell R., Diel I.J., Body J.J., Bergstrom B.* (2004) Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur. J. Cancer*, 2: 132–133.
3. *Body J.J., Lichinitser M.R., Diehl I., Schlosser K., Pfarr E., Cavalli F.* (1999) Double-blind placebo-controlled trial of intravenous ibandronate in breast cancer metastatic to bone. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 19: abstract 2222.
4. *Body J.J., Mancini I.* (2002) Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support. Care Cancer*, 10(5): 399–407.
5. *Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O., Magnetto S., Ebetino F.H., Colombel M., Delmas P., Delaisse J.M., Clezardin P.* (2000) Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.*, 60: 2949–2954.
6. *Borner M., Scheithauer W., Twelves C., Maroun J., Wilke H.* (2001) Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist*, 6: 12–16.
7. *Brown J.E., Neville-Webbe H., Coleman R.E.* (2004) The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr. Relat. Cancer*, 11(2): 207–224.
8. *Cameron D.A.* (2003) Should all adjuvant breast cancer patients receive a bisphosphonate? *Breast Cancer Res.*, 5(6): 296–299.
9. *Chlebowski R.T.* (2005) Bone health in women with early-stage breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, 5: 35–40.
10. *Clemons M., Verma S.* (2005) Should oral bisphosphonates be standard of care in women with early breast cancer? *Breast Cancer Res. Treat.*, 90(3): 315–318.
11. *Clezardin P., Gligorov J., Delmas P.* (2000) Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and

- prospects for use in the treatment of malignant osteolysis. *Joint Bone Spine*, 67: 22–29.
12. Coleman R., Gralow J., Bell R., Lipton A. (2004) Zoledronic acid is being investigated for the prevention of bone metastases in patients with early stage breast cancer. *Bone*, 34: 85.
 13. Coleman R.E. (2005) Bisphosphonates in breast cancer. *Ann. Oncol.*, 16(5): 687–695.
 14. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Mason M.D., Stott M., Powell C.S., Robinson A.C., Thompson P.M., Moffat L.E., Naylor S.L., Parmar M.K. (2003) A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J. Natl. Cancer Inst.*, 95: 1300–1311.
 15. Diel I.J. (2000) Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms. *Drugs*, 59: 391–399.
 16. Diel I.J., Solomayer E.F., Costa S.D., Gollan C., Goerner R., Wallwiener D., Kaufmann M., Bastert G. (1998) Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N. Engl. J. Med.*, 339: 357–363.
 17. Diel I.J., Solomayer E.F., Gollan C. (2000) Bisphosphonates in the reduction of metastases in breast cancer — results of the extended follow-up of the first study population. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 19: abstract 314.
 18. Foley K.M. (1993) Supportive care and the quality of life of the cancer patient. In: V.T. Jr. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (Eds.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Pa: JB Lippincott Co, Philadelphia, p. 2434–2444.
 19. Fournier P., Boissier S., Filleur S., Guglielmi J., Cabon F., Colombel M., Clezardin P. (2002) Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.*, 62: 6538–6544.
 20. Frediani B., Falsetti P., Baldi F., Acciai C., Filippou G., Marcolongo R. (2003) Effects of 4-year treatment with once-weekly clodronate on prevention of corticosteroid-induced bone loss and fractures in patients with arthritis: evaluation with dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Bone*, 33(4): 575–581.
 21. Fromiguet O., Lagneaux L., Body J.J. (2000) Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J. Bone Miner. Res.*, 15: 2211–2221.
 22. Gnant M., Hausmaninger H., Samonigg H., Mlineritsch B., Taucher S., Luschin-Ebengreuth G., Jakesz R. (2002) Changes in bone mineral density caused by anastrozole or tamoxifen in combination with goserelin (+/–) zoledronate as adjuvant treatment for hormone receptor positive premenopausal breast cancer: results of a randomised multicentre trial. *Breast Cancer Res. Treat.*, 76: S31.
 23. Gralow J. (2005) Evolving role of bisphosphonates in women undergoing treatment for localized and advanced breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, 5(2): 54–62.
 24. Haderslev K.V., Tjellesen L., Sorensen H.A., Staun M. (2002) Effect of cyclical intravenous clodronate therapy on bone mineral density and markers of bone turnover in patients receiving home parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(2): 482–488.
 25. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T., Gralow J., Yee G.C., Janjan N.A., Cauley J.A., Blumenstein B.A., Albain K.S., Lipton A., Brown S. (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 21: 1378–1391.
 26. Hortobagyi G.N., Piccart-Gebhart M.J. (1996) Current management of advanced breast cancer. *Semin. Oncol.*, 23: 1–5.
 27. Jaschke A., Bastert G., Solomayer E.F., Costa S., Schuetz F., Diel I.J. (2004) Adjuvant clodronate treatment improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to bone marrow — a longtime follow-up. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 23: abstract 529.
 28. Kokufu I., Kohno N., Takao S., Yamamoto M., Miyashita M., Kohno S., Kimura F. (2004) Adjuvant pamidronate therapy prevents. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 23: abstract 530.
 29. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N., Simeone J., Knight R.D., Mellars K. (2000) Pamidronate prevents skeletal complications and is effective treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. *Cancer*, 88: 1082–1090.
 30. Lipton A. (2004) Toward new horizons: the future of bisphosphonate therapy. *Oncologist*, 9(4): 38–47.
 31. Major P.P., Lipton A., Berenson J., Hortobagyi G. (2000) Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer*, 88: 6–14.
 32. McCloskey E., Selby P., Davies M., Robinson J., Francis R.M., Adams J., Kayan K., Beneton M., Jalava T., Pylkkanen L., Kenraali J., Aropuu S., Kanis J.A. (2004) Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J. Bone. Miner. Res.*, 19(5): 728–736.
 33. Montonen M., Kalso E., Pylkkanen L., Lindstrom B.M., Lindqvist C. (2001) Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 30(4): 313–317.
 34. Neville-Webbe H.L., Holen I., Coleman R.E. (2002) The anti-tumour activity of bisphosphonates. *Cancer Treat. Rev.*, 28(6): 305–319.
 35. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A., McCloskey E., Hanson J., Ashley S. (1993) Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 11: 59–65.
 36. Paterson A.H. (2000) The potential role of bisphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastases. *Cancer*, 88(12): 3038–3046.
 37. Pavlakakis N., Stockler M. (2002) Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD003474.
 38. Powles T., Paterson A., McCloskey E., Kurkilahti M., Kanis J. (2004) Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 23: abstract 528.
 39. Powles T., Paterson S., Kanis J., McCloskey E., Ashley S., Tidy A., Rosenqvist K., Smith I., Orsted L., Legault S., Pajunen M., Nevantaus A., Mannisto E., Suovuori A., Atula S., Nevalainen J., Pylkkanen L. (2002) Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 20: 3219–3224.
 40. Robertson A.G., Reed N.S., Ralston S.H. (1995) Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Oncol.*, 13: 2427–2430.
 41. Rodan G.A. (2003) The development and function of the skeleton and bone metastases. *Cancer*, 97: 719–725.
 42. Rosen L.S., Gordon D., Antonio B.S., Kaminski M., Howell A., Belch A. (2001) 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.*, 7: 377–387.
 43. Ross J.R., Saunders Y., Edmonds P.M., Patel S., Wonderling D., Normand C., Broadley K.E. (2004) Systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol. Assess.*, 8(4): 1–176.
 44. Saarto T., Blomqvist C., Valimaki M., Makela P., Sarna S., Elomaa I. (1997) Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 15(4): 1341–1347.
 45. Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen P., Elomaa I. (2001) Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.*, 19: 10–17.
 46. Saarto T., Vehmanen L., Virkkunen P., Blomqvist C. (2004) Ten-year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of Adjuvant Clodronate Treatment in Node-positive Breast Cancer Patients. *Acta Oncol.*, 43: 650–656.
 47. Saarto T., Vehmanen L., Elomaa I., Valimaki M., Makela P., Blomqvist C. (2001) The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestro-

- gen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Br. J. Cancer*, 84(8): 1047–1051.
48. Taube T., Kymala T., Lamberg-Allardt C., Tammela T.L., Elomaa I. (1994) The effect of clodronate on bone in metastatic prostate cancer. Histomorphometric report of a double-blind randomised placebo-controlled study. *Eur. J. Cancer*, 30: 751–758.
 49. Theriault R., Jakesz R., Gnant M., Gralow J. (2004) The evolving role of bisphosphonates for the prevention of cancer treatment-induced bone loss in patients with breast cancer. *Bone*, 34(1): 90.
 50. Tomiska M., Adam Z., Prokes B., Dusek L., Hajek R., Vorlicek J. (2001) Bone mineral density in multiple myeloma patients after intravenous clodronate therapy. *Acta Med. Austriaca*, 28(2): 38–42.
 51. Tripathy D., Lazarev A., Lichinitser M.R., Decker D., McLachlan S.A., Budde M. (2002) Oral ibandronate lowers the incidence of skeletal complications in breast cancer patients with bone metastases. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 22: abstract 17.
 52. Valimaki M.J., Laitinen K., Patronen A., Puolijoki H., Seppanen J., Pylkkanen L., Aranko S.M., Sairanen S., Blafield H., Rekiaro M., Vaisanen K., Kormanen M., Makinen L., Salmi J., Ala-Kaila K., Perttinen J., Vesterinen K., Koivunoro K. (2002) Prevention of bone loss by clodronate in early postmenopausal women with vertebral osteopenia: a dose-finding study. *Osteoporos Int.*, 13(12): 937–947.
 53. van der Pluijm G., Vloedgraven H., van Beek E., van der Wee-Pals L., Lowik C., Papapoulos S. (1996) Bisphosphonates inhibit adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J. Clin. Invest.*, 98: 698–705.
 54. van Holten-Verzantvoort A.T., Kroon H.M., Bijvoet O.L., Cleton F.J., Beex L.V., Blijham G. (1993) Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 11: 491–498.