

Az adjuváns clodronat-kezelés szerepe az emlőrákos betegek csontáttéteinek megelőzésében

Horváth Zsolt

Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia B Belosztály, Budapest

Közleményünkben az emlőrákos betegek adjuváns biszfoszfonát-terápiás eredményeit összegeztük az irodalmi adatok alapján. Ismeretes, hogy a biszfoszfonátok hatékonyan csökkentik a fokozott csontreszorpciót, mely az osteoclastok aktivitásának csökkentése révén valósul meg. Az eddig elvégzett vizsgálatok megalapozták ennek a gyógyszercsoportnak a helyét a metasztatikus emlőrák kezelésében. A kezelés hatására csökken a skeletális komplikációk száma, a hiperkalcémia gyakorisága, és növekszik a betegek túlélése és javul életminőségük. A preklinikai adatok, a metasztatikus és az egyéb a korai klinikai vizsgálatokból levont következtetések alapján több kutatócsoport kezdte el vizsgálni az posztoperatív kezelések befejezésekor megkezdett tartós biszfoszfonát-kezelés eredményességét. Az eddig publikált randomizált, kontrollált vizsgálatokban napi 1600 mg-os dózisban clodronatot használtak. A vizsgálatok végpontjai a csontáttétek, a csontáttétekkel kapcsolatos komplikációk és a nem-ossealis áttétek gyakorisága, valamint a túlélés voltak. Összességében a clodronat-kezelés szignifikánsan csökkentette a csontáttétek számát a vizsgálati periódus alatt, mely különbség elenyészett az utókövetés ideje alatt. Két vizsgálat tapasztalt csökkenést a halálozási arányban, ugyanakkor csak egy vizsgálat mutatott ki a zsigeri áttétek tekintetében is javulást. Összességében a clodronat által elért eredmények pozitívnak mondhatók, de számos kérdés még megválaszolásra vár: pl. a biszfoszfonát-kezelés tartamával, módjával, kezdetének idejével, és csontáttét kialakulása szempontjából leginkább veszélyeztetett rizikócsoport meghatározásával kapcsolatban. *Magyar Onkológia* 46:361–364, 2002

Bisphosphonates are effective against increased bone resorption because they inhibit osteoclast activity. The use of these drugs is well established for the treatment of metastatic breast and other cancers; they reduce skeletal complications, hypercalcemia, bone pain, and metastatic progression and they can improve the overall survival and quality of life. Preclinical observations and early clinical data indicate that early bisphosphonate treatment reduces the incidence and the extent of newly developed metastases in breast cancer. There is considerable interest in determining whether bisphosphonate treatment is to prevent the incidence of bone metastases and associated complications. To date three randomized, controlled clinical trials have examined the effect of long-term use of clodronate (1600 mg/d po.) on the incidence of bone metastases, other metastases, the survival of patients, and the side effects of the study drug as well. All the trials have observed significant reduction of the occurrence of bone metastases, although this reduction was significant only during the medication period. One of the trials mentioned have shown an unexpected reduction in non-osseous metastases, and two of them have revealed significant improvements in the death rates. These promising results need further evaluation by large clinical trials with longer treatment periods to establish the clinical role of adjuvant bisphosphonate treatment of primary breast cancer. *Horváth Zs. Role of adjuvant clodronate treatment in the prevention of bone metastasis in breast cancer. Hungarian Oncology* 46:361–364, 2002

Bevezetés

Csontmetasztázisok egyik leggyakoribb okozója az emlőrák. Emlőrákban elhunytak boncolása során kiderült, hogy a csontáttétek gyakorisága 75% körül van (5) és emlőrák esetén a csont az áttétképződés leggyakoribb helye. Az első relapszus idején a betegek kb. 30%-ában észlelhető csontáttét és ezeknek a betegeknek az egyharmadánál a csont az egyetlen he-

lye a metasztatizációnak. A csontáttétek leggyakoribb helye a koponya, a gerinc, a keresztcsont és a medencecsont (14). Relapszus idején a csontvelő a betegek 10%-ában infiltrált tumorsejtekkel (13). A progrediáló tumor kiszorítja a csontvelő normális elemeit, valamint a csontmátrix felé való terjedés révén mind a trabecularis, mind a kompakt csontállomány mátrixát infiltrálja.

A csontmetasztázis megjelenésének számos következménye van: fájdalom, patológiás törések, csontvelői és idegyöki kompressziók, hiperkalcémia.

A patológiás csonttörések leggyakrabban a hosszú csöves csontokat, a bordákat és a csigolyákat érintik, ezek közül főleg a csigolyák kompressziós törései jelentősen rontják a betegek életminőségét, gyakran visszafordíthatatlan rokkantságot okoznak.

Közlésre érkezett: 2002. november 2.
Elfogadva: 2002. december 4.

Levelezési cím: Dr. Horváth Zsolt, Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia B Belosztály; Tel.: 2248600
Fax: 2248620; E-mail: horvathzs@oncol.hu
A közlemény megjelenését a Schering Kft. támogatta.

A hiperkalcémia kialakulása az onkológiai sürgősségi állapotok közé sorolható, mely azonnali beavatkozás híján végzetes lehet a beteg számára. A hiperkalcémia a csonttattétet gyakrabban adó daganat esetén észlelhető leginkább: emlőrák esetén 30-40%-ban. Általában a metasztatikus betegség késői komplikációjaként, és oszteolitikus folyamatok esetén jelentkezik. A szérumban a kalciumszint a csontlebontható folyamatok túlsúlyba kerülése, az osteoclast-aktivitás fokozódása esetén kezd el emelkedni, ugyanakkor az állapot fenntartásához már az extracelluláris tér kalciummozgásának megváltozása is szükséges.

A csonttattétek kialakulásának patomechanizmusában számos tényező játszhat szerepet. A metasztatikus sejtek olyan oszteolitikus tulajdonságú anyagokat termelnek, mint pl. a parathormon-related peptid, mely az osteoclastokat aktiválja. A tumorsejtek a csontszövet felé vándorolnak, mivel a csont-újráképződés során felszabaduló kollagénfragmensek pozitív kemotaktikus hatást gyakorolnak a sejtekre. A csont fiziológiás működése és a csontmátrix lebomlása során számos növekedési, illetve angiogenetikus faktort (PGE2, TGF- α , EGF, PDGF, IGF-I és -II, TNF, IL1 stb.) termel, ami a metasztatikus sejtek megtelepedését és lokális növekedését segítheti elő. Mivel azonban az osteoclastok nélkülözik az említett parakrin szignálok érzékeléséhez szükséges felszíni receptorokat, ez a hatás csak indirekt lehet. Egyik lehetséges magyarázatként az osteoblastok szerepét említik, melyek viszont rendelkeznek a szükséges receptorokkal (4). Adatok vannak arra vonatkozóan is, hogy a csont extracelluláris folyadékában lévő magas kalciumszint pozitív szignál a tumorsejtek számára (12, 18).

A biszfoszfonátok farmakológiája

A biszfoszfonátok a pirofoszfát molekula rokonvegyületei, amelyek gerincét a két foszfor ugyanahhoz a szénatomhoz való kapcsolódása jellemzi. Fiziológiásan nincs olyan enzim, amely ezt a P-C-P kötetést elbontaná. Az eltérést okozó R'-oldallánc határozza meg a szer relatív hatékonyságát, a mellékhatásokat és feltehetően a pontos hatásmechanizmust is.

A daganatos betegség okozta oszteolitikus áttétekben az osteoclastok okozta csontlézió kialakulása tekinthető az események kulcsának; az osteoclastok gátlása a terápia primer celluláris célja. A biszfoszfonátokról terápiás dózisban nem írtak le direkt citotoxicitást (bár magasabb dózisban a tumorsejtek növekedését is gátolják). A folyamat során az osteoclast-ozkotta reszorpciós lacunában hidroxipapatitához kapcsolódva magas koncentrációban halmozódnak fel és kötődnek a csont minerális állományához, ezáltal csökkentve a mátrix oldékonyságát (2). A csontfelszínről felszabaduló gyógyszert az osteoclastok felveszik, ahol meggátolnak olyan biokémiai lépéseket, melyek az osteoclastok csontállományt lebontó működéséhez szükségesek, pl. hidrolitikus enzimek és protonok felszabadulása. Másfelől viszont az osteoclast prekursorok érésének gátlása, az osteoclastok és a makrofágszerű sejtek apoptózisának fokozása és az osteoclastok csontfelszínhez való kapcsolódásának gátlása révén is hozzájárulnak a csontbontás csökkentéséhez. Úgy tűnik, hogy a biszfoszfonátok befolyásolják a csontvelői mikrokozmosz növekedési faktorainak termelését is, így a

makrofágok parakrin hatását (3). Végeredményként tehát meggátolják az osteoclast-mediálta csontreszorpciót, ezáltal az oszteolitikus folyamatot. A biszfoszfonátok terápiás hatásában tehát inkább a metasztatizistól nem érintett ép csontszövet megvédése, mint a kialakult lízis rekalcifikációja játszik szerepet (15).

Számos experimentális modellen bizonyították (10, 17, 25), hogy a biszfoszfonátok lassítják a tumoros oszteolízis mértéket, csökkentették az új csontmetasztázisok megjelenését, továbbá megelőzték a nem-csonttattétes betegség esetén a csonttattétek kialakulását (9).

A klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy a biszfoszfonátok csökkentik a fájdalmat, az analgetikum-igényt, gátolják az új léziók kialakulását és a patológiás törések előfordulásának arányát. Az első kontrollált klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy az intravénás pamidronat és az orális clodronat egyaránt csökkenti a meglévő csonttattétek progresszióját és az új áttétek keletkezését (1, 3, 11, 19, 22, 26).

A biszfoszfonátok csökkentik a hiperkalcémiás epizódok számát és egyidejűleg csökkentik a hiperkalcémiát is. (Súlyos extracelluláris volumen-hiány esetén ez a hatás csökkenhet; ezért kell a betegeket egyidejűleg megfelelően hidrálni és diuretizálni!) A fentiek alapján kijelenthető, hogy e gyógyszer csoport akár metasztatikus, akár nem metasztatikus betegség esetén számos klinikai szituációban indikálható (20).

Az emlőrák csontmetasztázisainak megelőzése biszfoszfonátokkal

A biszfoszfonátokkal egyértelműen kedvező hatást értek el mind a hiperkalcémia, mind a csonttattétek kezelésében, valamint ezek tüneteinek és következményeinek megelőzésében. Túlélési előny mutatkozik a kezelt csoportokban a kezeletlen betegekkel szemben (6). Fentiekből logikusan adódó következtetés tehát, hogy metasztatikus csontbetegség veszélyének fokozottan kitett betegek preventív biszfoszfonát-kezelésével csökkenthető-e a csonttattétek gyakorisága, mérsékelhetőek-e ezek klinikai következményei, illetve: mennyiben befolyásolják a betegek túlélését ezek a szerek. Több primer preventív vizsgálat eredményét publikálták az elmúlt években a kérdés megválaszolására céljából.

Kanis és mts-i (16) végezték az első olyan multicentrikus, kettős-vak, placebokontrollos vizsgálatot, melynek során adjuváns clodronat hatásait vizsgálták a csontmetasztázisok gyakoriságára és az áttétekkel kapcsolatos morbiditásra. A vizsgálatba bevont 133 beteg (66 beteg clodronatot, 67 placebót kapott) adatainak elemzése azt mutatta, hogy a 3 évig napi 1600 mg clodronattal kezelt csoportban:

- bár 21%-kal, de nem-szignifikáns mértékben csökkent a vizsgálat ideje alatt a csonttattétes betegek és a csigolyatörést szenvedett betegek száma;
- a kezeléseket időtartamát is figyelembe véve a csonttattétek száma szignifikánsan, közel 50%-kal volt kisebb;
- csökkent a hiperkalcémia mértéke, a csontfájdalom enyhítése érdekében végzett sugárkezelések száma, valamint a vertebrális és nem-vertebrális csonttörések száma (amennyiben a törések súlyosságát is vizsgálták, a különbség a két csoport

között szignifikánssá vált);

- 66%-kal csökkent a patológiás csigolyatörések száma;
- 26%-kal csökkent a szövődmények száma;
- a metacarpusok corticalis állományának összegzett vastagságában (ami az oszteoporózis mértékével arányos) szignifikáns előny adódott.

A második jelentős bizonyíték Diel és mts-ai (7) heidelbergi vizsgálatából származik. Ebbe a randomizált vizsgálatba 302 olyan emlőrákos nőtbeget választottak be, akiknél immunhisztokémiai módszerrel (tumor-asszociált glikoprotein TAG 12 kimutatása) tumorsejtet találtak a csontvelőben. A két kar kiegyensúlyozottsága érdekében a randomizáció a patológiai vizsgálatot követően, a prognosztikus faktorok ismeretében, de még a szisztémás kezelés megkezdése előtt történt. A kezelések fajtái a két karon gyakorlatilag egyezők voltak, mind a kemoterápiás protokollok összetétele, mind a hormonterápiák fajtái tekintetében. Ugyanakkor a betegek 19%-a nem kapott semmiféle adjuváns szisztémás daganatellenes kezelést; ez a gyakorlat az adott betegek esetében azonban megfelelt az 1990-es évek terápiás gyakorlatának. A kezelési karon 2 éves adjuváns clodronat-kezelés (1600 mg/nap egy vagy két részre osztva), a másik karon szoros obszerváció szerepelt. Metasztázis megjelenése esetén a clodronattal kezelt karon a kezelés folytatódott, míg a nem kezelt betegeknél ekkor kezdték el a clodronat adását.

Az átlagos betegkövetési idő 36 hónap volt, melynek során egyértelműen ($p < 0,05$) csökkent a clodronattal kezelt csoportban a visceralis (8,3% vs. 18,6%), a csontmetasztázisok (7,6% vs. 17,2%) és a csontmetasztázisok egy betegre vonatkoztatott száma (3,1 % vs. 6,3 %). A halálesetek száma ugyanígy alakult: 3,6% vs. 15,2%-nak adódott a clodronat javára. A Kaplan-Meier görbék a metasztázismentes túlélésben és a teljes túlélésben szignifikáns különbséget igazoltak a kezelt csoport javára, mely megfigyelhető maradt a csontmetasztázisos és a visceralis metasztázisos betegek alcsoportjában is.

A további követés során az 55 hónap elteltét követően elvégzett ismételt analízis már nem mutatott szignifikáns különbséget a visceralis metasztázisok tekintetében a kezelt csoport javára. Ugyanakkor a csonttátekben és a betegség miatti halálozásban megfigyelt szignifikáns csökkenés továbbra is megmaradt. Ez az eredmény azonban azért is figyelemre méltó, mert a betegek csupán két évig kapták az adjuváns biszfoszfonát kezelést, ennek kedvező tumor-

ellenes hatása azonban tovább is fennmaradt.

A vizsgálat egyértelműen pozitív eredményei mellett kérdéses, hogy a clodronat-kezelés csak a csontmetasztázis-mentes túlélést hosszabbította-e meg, vagy valószínűleg megelőzte a csonttátek kialakulását.

Kevésbé kedvezőek Saarto és mts-ai eredményei (24), akik kontrollált vizsgálatukban, 3 éves clodronat-kezelést követően nem találtak 299 beteg adatai alapján különbséget a kezelt és nem kezelt csoport csontmetasztázisainak számában, viszont negatív hatást írtak le mind a visceralis áttétek, mind a teljes túlélés tekintetében. A két betegcsoportot nem egyensúlyozták ki a hormonreceptor státusz szempontjából, ami a nehezen magyarázható túlélési adatok egyik magyarázatul szolgálhatna, hiszen az eddigi vizsgálatok mindegyike javította ezt a paramétert.

Az eddigi legnagyobb betegszámon vizsgáló multicentrikus, kettős-vak, placebo kontrollós tanulmány Powles és mts-ai (23) nevéhez fűződik, akik 1989 és 1995 között 1069 emlőrákos betegen vizsgálták a biszfoszfonátok adjuváns adagolásának kérdését. A betegeket a primer lokoregionális és szisztémás kezeléseket követően, a műtétet követően 6 hónapon belül randomizálták, majd vagy 2 évig napi 1600 mg orális clodronatot, vagy placebót kaptak. A vizsgálat primer végpontja a csontmetasztázis kialakulása volt, melyet a kezelési periódus és az utókövetési időszak alatt vizsgáltak (medián utókövetés 5,5 év). A másodlagos végpontok az extraossealis relapszusok, a mortalitás és a kezelés toxicitása voltak.

A Diel-féle vizsgálat (7) eredményével egyező volt az a megfigyelés, mely szerint az adjuváns clodronat-kezelés csak a kezelési periódus alatt csökkentette a csonttátek megjelenését (2,3% vs. 5,2%; $p = 0,016$), a követés ideje alatt azonban a két csoport között a gyakoriság kiegyenlítődt (9,6% vs. 9,7%; $p = 0,762$). A csontmetasztázis-mentes túlélés 2 év után 96,2% vs. 93,3% ($p = 0,016$), 5 év után 88,9% vs. 89,9% ($p = 0,127$). A vizsgálat nem észlelt különbséget az extraossealis metasztázisos megjelenésében (bár tendenciaszerűen jobb volt a clodronattal kezelt csoport), ugyanakkor szignifikáns eltérés volt a clodronattal kezelt csoport javára a mortalitás tekintetében (18,5% vs. 23,9%; $p = 0,047$). A két éves teljes túlélés gyakorlatilag azonos volt, ugyanakkor öt évnél már szignifikáns különbséget írtak le (82,9% vs. 79,3%; $p = 0,047$). A mellékhatások közül a diarrhea szignifikáns fokozódását és a bőrkütiés szignifikáns csökkenését észlelték (1. táblázat).

1. táblázat.
Az adjuváns clodronat-kezelés randomizált vizsgálati emlőrákos betegeken (8)

Irodalom	Betegek		Módszer		Eredmény		
	Betegek száma	Beteg-szelekció	Vizsgálati mód	Tartama	Csont-metasztázis	Viscerális metasztázis	Teljes túlélés
Kanis és mtsai (15)	133	Nincs	Placebo kontrollált, multicentrikus	3	↑	n.a.	↔
Diel és mtsai (7)	302	Csontvelő pozitív	Nyílt kontrollált, egy központ	2	↑	↑	↑
Saarto és mtsai (24)	299	Nyirokcsomó pozitív	Nyílt kontrollált, egy központ	3	↔	↓	↓
Powles és mtsai (24)	1069	Nincs	Placebo kontrollált, multicentrikus	5	↑	↔	↑

↑: javult; ↔: nem változott; ↓: romlott, n.a.: nincs adat

További vizsgálatot igénylő klinikai kérdések

A biszfoszfonátoknak jelentős szerepe van az emlőrákos betegek tüneti-palliatív kezelésében, részben mert jól tolerálható gyógyszerekről van szó, részben mivel jelentősen csökkentik a csonttáttétellel járó skeletális komplikációkat, javítva ezáltal az életminőséget. Egyre több adat gyűlik össze a biszfoszfonátok túlélést növelő hatásával kapcsolatban is. Ugyanakkor eddig a bizonyítékok ellentmondóak voltak abban a tekintetben, hogy alkalmazhatók-e ezek a szerek az adjuváns terápia részeként, vagy sem.

A legfrissebben publikált legnagyobb betegszámot bevonó Powles-féle vizsgálat (23) egyértelmű következtetésre jutott abban a tekintetben, hogy a clodronat-kezelés megelőzi a csonttáttétek kialakulását a kezelési periódus alatt. További, nagy betegszámon elvégzett vizsgálatból származó megerősítést igényel az a felvetés, mely az említett vizsgálatoknál tartósabb biszfoszfonát-kezelést javasol. Kérdés továbbá, hogy adjunk-e minden betegnek adjuváns biszfoszfonát-kezelést. A kezelés költségvonzata miatt eldöntendő feladat még annak a rizikócsoportnak a pontos meghatározása, akiknek mindenképpen javasolt a primer prevenció célzatú biszfoszfonát-kezelés. Egy vizsgálat mutatott előnyt a premenopauzális csoportban. Úgy tűnik, a 4+ nyirokcsomó státusú, és az ER-pozitív betegeknek magasabb a rizikója csonttáttétek képződésére (21).

Elgondolkodtató az az adat is, hogy a clodronatnak pl. csupán 4-5%-a szívódik fel orális adagolást követően; ennek ellenére ez a mennyiség is elegendőnek látszik a kedvező klinikai hatás eléréséhez. Kérdés tehát az is, hogy a hatékonyság szempontjából célravezetőbb-e a vénás adagolás, vagy a beteg compliance-ét jobban figyelembe vevő orális adagolás súlyozása-e a fontosabb. Nem ismert, hogy az osteoclastokat hatékonyabban gátló harmadik generációs biszfoszfonátok hatékonyabbak-e adjuváns körülmények között.

Az eddigi vizsgálatok kevés kivétellel mind clodronatot használtak. Mivel a clodronat nem tartalmaz nitrogént, metabolizmusa eltér a többi biszfoszfonátétól. Ugyanakkor nem valószínű, hogy a különböző metabolizmus érdemben befolyásolná a csontmetasztázisokra gyakorolt kedvező hatást. Az többi biszfoszfonát helyének, szerepének meghatározásához összehasonlító vizsgálatokra lenne szükség.

Az apoptózist előidéző és az adhéziós molekulákat befolyásoló hatása miatt felvetődött az a lehetőség is, hogy a biszfoszfonátok fokozzák az extraossealis metasztázisok előfordulási gyakoriságát. Ezt a félelmet támasztanak alá a Saarto-féle vizsgálat (24) adatai is. Ugyanakkor pl. az említett Diel-féle vizsgálat (7) adatai ezzel ellentétes következtetésre jutottak, sőt utalhatnak egy esetleges szinergista hatásra a kemoterápia citotoxikus és biszfoszfonátok metasztázis mikrokörnyezetét megváltoztató hatása között. Jelenleg a Diel-féle vizsgálat (7) metodológia hibátlansága miatt inkább ez utóbbi nézet látszik megerősítettnek, és egyúttal alátámaszthatja a biszfoszfonátok adjuváns alkalmazásának szükségességét.

Az utóbbi években a fenti kérdések megválaszolására céljából számos nagy vizsgálatot indítottak. Így az NCI/NSABBP placebo-kontrollált vizsgálatában a clod-

ronatot 2450 St. I-II-III betegen; az NCI magas rizikójú emlőrákos betegeken a kombinált kemoterápia +/- pamidronat-kezelés hatását, a zoledronat adjuváns hatását nyirokcsomó-pozitív betegeken pedig a SWOG vizsgálja (21).

Irodalom

- Blomqvist C, Elomaa I. Bisphosphonate therapy in metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 35:81-83, 1996
- Boissier S, Magnetto S, Frappart L, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 57:3890-3894, 1997
- Coleman RE. Bisphosphonates in the prevention and treatment of metastatic bone disease. *Breast* 8:57-62, 1999
- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27:165-176, 2001
- Diel IJ, Kaufmann M, Bastert G (eds). *Metastatic Bone Disease*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1994.
- Diel IJ, Lichinister MR, Body JJ, et al. Improvement of bone pain, quality of life, and survival time of breast cancer patients with metastatic bone disease treated with intravenous ibandronate. *Eur J Cancer* S4 35:269, 1999
- Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Eng J Med* 339:357-363, 1998
- Diel IJ. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: Current evidence. *Semin Oncol* 28:75-80, 2001
- Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, et al. Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* i:146-149, 1983
- Hall DG, Stoica G. Effect of the bisphosphonate risedronate on bone metastases in a rat mammary adenocarcinoma system. *J Bone Miner Res* 9:221-245, 1994
- Hortobágyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 16:2038-2044, 1998
- Horváth Zs, Telekes A. A csonttáttétek tünettana. *Nőgyógyászati Onkológia* 2-3:119-125, 2000
- Kamby C, Goldhammer B, Vejborg I, et al. The presence of tumor cells in bone marrow at the time of first recurrence of breast cancer. *Cancer* 60:1306-1312, 1987
- Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, et al. Metastatic pattern in recurrent breast cancer special reference to intrathoracic recurrences. *Cancer* 62:2226-2233, 1988
- Kanis JA, O'Rourke N, McCloskey E. Consequences of neoplasia induced bone resorption and the use of clodronate. *Int J Oncol* 5:713-731, 1994
- Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 6:663-667, 1996
- Krempien B, Manegold C. Prophylactic treatment of skeletal metastases, tumor-induced osteolysis, and hypercalcemia in rats with the bisphosphonate CL2MBP. *Cancer* 72:91-98, 1993
- Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone* 12(Suppl 1):1-6, 1991
- O'Rourke N, McCloskey E, Houghton F, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-response trial of oral clodronate in patients with bone metastases. *J Clin Oncol* 13:929-934, 1995
- Nagykálnai T, Landherr L, Zatkóné Puskás G, Gyuricska A. A pamidronát használata emlőrák csonttáttétes eseteiben. *Magyar Onkológia* 46:225-233, 2002
- Paterson AHG. Adjuvant bisphosphonate therapy: the future. *Semin Oncol* 28(Suppl. 11):81-85, 2001
- Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11:59-65, 1993
- Powles TJ, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 20:3219-3224, 2002
- Saarto T, Bloomquist C, Virkkunen P, et al. No reduction of bone metastases with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:489, 1999
- Sasaki A, Boyce BF, Story B, et al. Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in nude mice. *Cancer Res* 55:3551-3557, 1995
- Theriault RL, Lipton A, Hortobágyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 17:846-854, 1999