

# Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu chorych na raka piersi: jak nauczyć starego psa nowych sztuczek

*Matthew C. Winter, Robert E. Coleman*

Current Opinion in Oncology 2009; 21: 499-506.

**Dr Winter**, Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Brytania.

**Dr Coleman**, Academic Unit of Clinical Oncology, Weston Park Hospital, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Brytania.

**Adres do korespondencji:**  
Matthew C. Winter, Academic Unit of Clinical Oncology, Cancer Research Centre, Weston Park Hospital, University of Sheffield, Sheffield, S10 2SJ, UK;  
e-mail: m.c.winter@sheffield.ac.uk

## CEL PRACY

Bisfosfoniany są silnymi inhibitorami resorpcji kostnej zmniejszającymi ryzyko wystąpienia powikłań kostnych i zapobiegającymi utracie masy kostnej spowodowanej leczeniem. Wyniki ostatnich badań wskazują, że stosowanie bisfosfonianów u chorych na raka piersi jest czymś więcej niż leczenie podtrzymujące, modyfikują one bowiem przebieg nowotworu, przerywając proces tworzenia przerzutów.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Podczas badań poświęconych przerzutom nowotworowym do kości skupiono się na udoskonaleniu metod leczenia dzięki wykorzystaniu markerów obrotu kostnego, pozwalających na wyłonienie chorych obciążonych dużym ryzykiem oraz na dostosowanie terapii do potrzeb poszczególnych chorych. W wielu badaniach wykazano, że bisfosfoniany podawane doustnie lub dożylnie skutecznie zapobiegają utracie masy kostnej spowodowanej leczeniem przeciwnowotworowym (cancer treatment-induced bone loss; CTIBL), a w opracowanych niedawno wytycznych przedstawiono strategię przeciwdziałania CTIBL. W badaniach przedklinicznych udowodniono przeciwnowotworową aktywność bisfosfonianów, zwłaszcza stosowanych łącznie z chemioterapią. W praktyce klinicznej ich działanie przeciwnowotworowe nie jest tak oczywiste, ale w ostatnich badaniach stwierdzono, że kwas zoledronowy może modyfikować przebieg choroby i zmniejszać częstość występowania nawrotów nowotworu.

## PODSUMOWANIE

Powszechnie uznano rolę bisfosfonianów w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości i znacznym ograniczaniu powikłań ze strony układu kostnego, a także zapobieganiu niekorzystnemu wpływowi leczenia przeciwnowotworowego na ten układ. Obiecujące wydają się aktywność przeciwnowotworowa i modyfikacja przebiegu choroby przez podawane adiuwantowo bisfosfoniany, ale przed rozpoczęciem ich standardowego stosowania w praktyce klinicznej trzeba poczekać na wyniki trwających obecnie badań.

## SŁOWA KLUCZOWE

aktywność przeciwnowotworowa, bisfosfonian, przerzuty do kości, gęstość mineralna kości, rak piersi

## WPROWADZENIE

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet. U wielu z nich osiąga on zaawansowaną postać, a u 50% chorych przerzuty odległe pojawiają się najpierw w kościach. Przerzut do kości powstaje w wyniku złożonej interakcji między nowotworem a komórkami kości w mikrośrodowisku kostnym. Metody postępowania, dla których punktem uchwytu jest układ kostny, takie jak stosowanie bisfosfonianów, mają na celu ograniczenie niszczenia kości przez proces nowotworowy. Obecnie są opracowywane strategie zmieniające mikrośrodowisko kości tak, by stało się ono mniej podatne na osiedlanie się w nim i przeżycie komórek nowotworu. Działania te, w połączeniu z coraz większą liczbą dowodów świadczących o bezpośrednim przeciwnowotworowym wpływie bisfosfonianów, uzasadniają uznanie modyfikującej roli bisfosfonianów w leczeniu chorych na wczesnego raka piersi. Ponadto doceniono występowanie późnych działań niepożądanych leczenia ze strony układu kostnego i opracowano ważne strategie monitorowania utraty masy kostnej oraz zapobiegania jej.

## PRZERZUTY DO KOŚCI: PATOFIZJOLOGIA

Kość jest żywym podłożem dla wzrostu przerzutów nowotworu, zaburzających utrzymywaną w prawidłowych warunkach równowagę między resorpcją kości przez osteoklasty a jej tworzeniem przez osteoblasty. Komórki nowotworu uwalniają czynniki wzrostu i cytokiny pobudzające aktywność osteoklastów. Odbywa się to głównie za pośrednictwem uaktywnienia przez osteoklasty liganda receptora pobudzającego czynnik jądrowy  $\kappa\beta$  (receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand; RANKL). Następnie RANKL wiąże się na powierzchni osteoklastów z receptorem RANK, co nasila resorpcję kostną. Z kolei uwalnianie większych stężeń czynników wzrostu stale pobudza rozplam komórek nowotworowych i w ten sposób powstaje samonapędzające się błędne koło osteolitycznego niszczenia kości.<sup>1</sup>

## BISFOSFONIANY: STARY PIES

Bisfosfoniany zsyntetyzowano po raz pierwszy w Niemczech w 1865 r., po czym wykorzystywano je w przemyśle chemicznym, tekstylnym i olejowym, a także jako środek oczyszczający z kamienia, z uwagi na hamowanie przez nie odkładania się węglanu wapnia.<sup>2</sup> W 1968 r. stwierdzono, że bisfosfoniany skutecznie hamują osteoklastyczną resorpcję kości i odtąd stały się nieodłącznym elementem leczenia chorych ze zmianami kostnymi zarówno łagodnymi, jak i powstającymi w przebiegu nowotworów.<sup>2</sup>

## Farmakologia

Bisfosfoniany są stabilnymi syntetycznymi analogami pirofosforanów z rdzeniem P-C-P odgrywającym rolę zaczepu do kości. W zależności od występowania lub braku atomu azotu w obrębie R2, będącym jednym z dwóch przyłączonych kowalencyjnie łańcuchów bocznych, wyróżnia się dwie klasy bisfosfonianów: bisfosfoniany zawierające azot (nitrogen containing bisphosphonates; N-BPs) oraz bisfosfoniany pozbawione azotu (non N-BPs). Występowanie atomu azotu znacznie zwiększa siłę działania tych leków. Bisfosfoniany pozbawione azotu są wychwytywane przez osteoklasty, w których przechodzą przemianę do opornych na hydrolizę analogów ATP i pobudzają apoptozę osteoklastów.<sup>3</sup> Działanie bisfosfonianów zawierających azot polega zwłaszcza na hamowaniu syntetazy dwufosforanu farnezyli (farnesyl diphosphate synthase; FPPS) na szlaku mewalonianowym, co prowadzi do hamowania syntezy ważnych tłuszczowych związków pośrednich niezbędnych do prenylacji takich GTP-az sygnałowych, jak Ras, Rho i Rac<sup>4</sup> i ostatecznie do zaburzenia czynności i apoptozy osteoklastów.

## BISFOSFONIANY W LECZENIU CHORYCH Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI

Wiele danych pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną świadczy o tym, że bisfosfoniany znacznie zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu kostnego powstających w przebiegu raka piersi.<sup>5</sup> Najsilniejszym i najskuteczniejszym z nich jest kwas zoledronowy, zmniejszający ryzyko wystąpienia zdarzeń kostnych (skeletal-related event; SRE) o 41% w porównaniu z placebo<sup>6</sup> oraz o dodatkowe 20% w porównaniu z pamidronianem,<sup>7</sup> choć brakuje badań o odpowiedniej mocy, porównujących go z innymi bisfosfonianami.

Ryzyko wystąpienia powikłań kostnych i zgonu znacznie koreluje z prędkością resorpcji kostnej.<sup>8</sup> Stężenia produktów rozpadu kolagenu typu 1, takich jak N-telopeptyd (NTX) w moczu, można zmierzyć wyjściowo, a następnie oznaczać seryjnie w trakcie leczenia. Co ważne, zwiększeniu stężeń NTX w moczu u chorych leczonych bisfosfonianami towarzyszy zwiększone ryzyko powikłań kostnych, progresji nowotworu i zgonu w porównaniu z obserwowanymi wśród chorych, u których stężenia te są małe.<sup>9,10</sup> Ponadto Lipton i wsp.<sup>11,12</sup> wykazali ostatnio znaczenie kontrolowania resorpcji kostnej. U chorych na nowotwór z przerzutami do kości normalizacja stężenia NTX w moczu w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwasem zoledronowym świadczy o zmniejszeniu ryzyka powikłań kostnych i zgonu w porównaniu z obserwowanymi u chorych, u których utrzymują się zwiększone stężenia NTX.

Markery biologiczne kości można zatem wykorzystać w monitorowaniu klinicznej progresji choroby, a coraz więcej dowodów wskazuje na to, że głównym celem leczenia

powinno być znormalizowanie resorpcji kości. U chorych z powikłaniami ze strony układu kostnego w przebiegu raka piersi zastąpienie klodronianu lub pamidronianu silniejszym bisfosfoniarem drugiej linii (ibandronianem lub kwasem zoledronowym) powodowało łagodzenie dolegliwości bólowych i dalsze zmniejszenie stężeń markerów obrotu kostnego.<sup>13,14</sup> Nie opracowano dotąd optymalnego dawkowania leków z tej grupy. Chorzy z przerzutami do kości, u których resorpcja kości jest niewielka lub minimalnie przyspieszona, nie muszą wymagać intensywnego leczenia sugerowanego w aktualnych wskazaniach licencyjnych N-BP o silnym działaniu. Trwa nabór do badania BISMARCK, którego celem jest ocena, czy podawanie kwasu zoledronowego ustalane indywidualnie w zależności od stężeń markerów kostnych (4-16 tygodniowych schematów) będzie nie mniej skuteczne niż stosowanie go w zalecanych dotąd 3-4 tygodniowych schematach. Punktami końcowymi są częstość i czas występowania wszystkich SRE, wpływ leczenia na jakość życia oraz jego koszt.

Biorąc pod uwagę wybór leku wydaje się, że zarówno kwas zoledronowy, jak i podawany doustnie ibandronian równie skutecznie zmniejszają stężenia markerów obrotu kostnego.<sup>5</sup> Porównanie skuteczności różnych bisfosfoniarów wymaga jednak uzyskania wyników prowadzonych obecnie badań z klinicznymi punktami końcowymi (np. ZICE, tj. porównania kwasu zoledronowego z ibandronianem).

#### ZAPOBIEGANIE UTRACIE MASY KOSTNEJ SPOWODOWANEJ LECZENIEM PRZECIWNOWOTWOROWYM

Wiele metod leczenia chorych na raka piersi niekorzystnie wpływa na stan kości, dlatego coraz większego znaczenia nabiera monitorowanie tego stanu. Kobiety przed menopauzą są obciążone większym ryzykiem przyspieszonej utraty masy kostnej z powodu zapoczątkowania tej utraty przez leczenie przeciwnowotworowe (CTIBL wywołana stosowaniem chemioterapii, tamoksyfenu i zahamowaniem czynności jajników) oraz przedwczesną niewydolność jajników. Dane pochodzące z części dotyczącej kości ABCSG-12 ( $n=404$ ),<sup>16,17</sup> dużego badania z udziałem 1803 kobiet przed menopauzą chorych na posiadającego receptory hormonalne raka piersi przydzielonych losowo do grupy leczonej hormonalnie (gozereeliną i tamoksyfenem lub anastrozolem) w połączeniu z podawanym co pół roku przez 3 lata kwasem zoledronowym lub do grupy wyłącznej hormonoterapii, wykazały, że hormonoterapia hamująca czynność jajników powodowała znaczące zmniejszenie gęstości mineralnej kości (bone mineral density; BMD), której wartość była po 3 latach o 14,4% mniejsza w porównaniu z wartością wyjściową. Jeszcze wyraźniejszy niekorzystny wpływ na BMD, utrzymujący się przez 5 lat, obserwowano podczas badania porównującego skuteczność leczenia anastrozolem ze skutecznością leczenia tamoksyfenem. Natomiast u chorych otrzymujących

kwas zoledronowy co pół roku przez 3 lata wartość BMD była stabilna przez cały ten czas, a po 5 latach nawet zwiększona. Wyniki te są całkowicie odmienne od uzyskanych ostatnio po leczeniu ryzedronianem, stosowanym w dawce 35 mg co tydzień, podobnie jak w zwalczaniu osteoporozy. Okazało się, że takie postępowanie nie zapobiegało utracie masy kostnej spowodowanej zahamowaniem czynności jajników przez chemioterapię.<sup>18</sup> Być może w tej grupie chorych korzystniej byłoby podawać bisfosfoniary doustnie, podobnie jak w trakcie badania ABCSG-12.

Wyniki dużych randomizowanych badań przeprowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie, u których standardowym sposobem adiuwantowego leczenia z powodu hormonowrażliwego raka piersi jest stosowanie inhibitorów aromatazy, wykazały, że takie postępowanie może się przyczynić do znacznej utraty masy kostnej i zwiększonej częstości złamań kości. Uzyskane niedawno dane, pochodzące z części dotyczącej kości badania Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC), ujawniły, że wśród chorych otrzymujących anastrozol przez 5 lat wartość BMD zmniejszyła się średnio o 6-8%.<sup>19,20</sup> Oczekuje się, że największe doświadczenie w zapobieganiu za pomocą kwasu zoledronowego utracie masy kostnej u kobiet po menopauzie, leczonych inhibitorami aromatazy, przyniosą wyniki prowadzonych obecnie równolegle trzech badań: Z-FAST, ZO-FAST i E-ZO-FAST. Uczestniczące w nich kobiety, chore na wczesnego raka piersi posiadającego receptory hormonalne i leczone adiuwantowo letrozolem przez 5 lat, przydzielono losowo do grupy otrzymującej kwas zoledronowy (4 mg co pół roku) od początku lub do grupy, w której podawano go dopiero w razie potrzeby, tj. przyspieszenia utraty masy kostnej (<-2,0 w skali T) lub złamania. Po roku obserwacji stwierdzono, że zmniejszeniu wartości BMD można skutecznie zapobiegać, włączając od razu leczenie kwasem zoledronowym.<sup>20,21</sup> Opublikowane ostatnio wyniki 3-letniej obserwacji wykazały utrzymywanie się skuteczności takiego postępowania.<sup>22,23</sup> Trwają też mniejsze badania oceniające skuteczność leczenia inhibitorami aromatazy i podawanymi doustnie bisfosfoniarami, takie jak Anastrozol with the Bisphosphonate RisedronatE (SABRE; anastrozol+ryzedronian)<sup>24</sup> i ARIBON (anastrozol+ibandronian).<sup>25</sup> Uzyskane w nich dotąd wyniki świadczą o skuteczności bisfosfoniarów stosowanych w dawkach i według schematów wykorzystywanych w zwalczaniu osteoporozy w zapobieganiu utracie masy kostnej powodowanej działaniem inhibitorów aromatazy.

Opracowanie strategii terapeutycznych z użyciem bisfosfoniarów w celu zapobiegania lub leczenia CTIBL stało się ważnym elementem postępowania z chorymi na raka piersi. Ostatnio opublikowano dwie wersje wtycznych postępowania opracowane przez zespół ekspertów z Europy i Wielkiej Brytanii.<sup>26,27</sup> Oparto je na strategiach dostosowanych do ryzyka z wyznaczeniem progów nakazujących rozpoczęcie leczenia. U kobiet po menopauzie otrzymujących inhibitory aromatazy podawanie bisfosfoniarów należy zacząć, gdy punktacja

w skali T staje się mniejsza niż -2,0 lub wskaźnik utraty masy kostnej przekracza 4% na rok u kobiet z istniejącą wcześniej osteopenią. Chore w wieku powyżej 75 lat, obciążone co najmniej jednym czynnikiem ryzyka złamania kości w przebiegu osteoporozy, powinny otrzymywać bisfosfonian niezależnie od wartości BMD. U kobiet przyjmujących leczenie uzupełniające, u których można się spodziewać przedwczesnego wystąpienia menopauzy lub planuje się zahamowanie czynności jajników, wartość progowa dla włączenia terapii bisfosfonianami jest taka sama. Wyjątkiem są kobiety, których leczenie polega na zahamowaniu czynności jajników połączonym z podawaniem inhibitorów aromatazy, u których stosowanie bisfosfonianów należy rozpocząć, gdy punktacja w skali T wynosi mniej niż -1,0.

#### POTENCJALNA SKUTECZNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWEGO DZIAŁANIA BISFOSFONIANÓW

W bardzo wielu badaniach przedklinicznych stwierdzono bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe bisfosfonianów. Podczas badań *in vitro* wyraźnie wykazano, że bisfosfoniany, zwłaszcza kwas zoledronowy, pobudzają apoptozę komórek nowotworowych i hamują ich przyleganie, naciekanie, rozplam oraz angiogenezę. Opublikowano korzystne wyniki badań *in vivo* przeprowadzonych na zwierzętach, uzyskane zarówno w leczeniu rozpoznaných przerzutów do kości, jak i – co ważniejsze – w zapobieganiu ich powstawaniu.

W praktyce klinicznej może się okazać ważne hamowanie przez bisfosfoniany aktywności przeciwnowotworowej leków cytotoksycznych. W opublikowanych ostatnio wynikach badań przedklinicznych zwrócono uwagę na swoiste dla kolejności stosowania leków synergistyczne działanie przeciwnowotworowe dokсорubicyny i podawanego po 24 h kwasu zoledronowego obserwowane *in vitro* w liniach komórkowych wielu nowotworów.<sup>28</sup> W modelu *in vivo* myszy z rozwijającym się podskórnie nowotworem tkanek miękkich zastosowanie tego schematu hamowało wzrost guza, a także nasilało apoptozę komórek nowotworowych, ograniczało ich rozplam oraz unaczynienie guza.<sup>29</sup> Wyniki te sugerują, że kwas zoledronowy podawany sekwencyjnie z dokсорubicyną wywiera bezpośredni wpływ na ogniska nowotworu umiejscowione poza kośćmi. Ostatnio rezultaty te potwierdzono w klinicznym badaniu eksploracyjnym, przeprowadzonym w grupie chorych otrzymujących leczenie neoadiuwantowe wraz z lub bez kwasu zoledronowego, w ramach trwającego badania AZURE poświęconego leczeniu uzupełniającemu chorych na raka piersi. Retrospektywna ocena odpowiedzi na leczenie neoadiuwantowe ujawniła występowanie niewielkich przetrwałych ognisk nowotworu i częstszą całkowitą odpowiedź patologiczną u chorych, u których chemioterapię uzupełniono kwasem zoledronowym.<sup>30</sup> Słuszność tych spostrzeżeń zaczęto oceniać w translacyjnym badaniu dotyczącym leczenia neoadiuwantowego.<sup>31</sup>

Uzyskano również zachęcające dane mogące świadczyć o antyangiogenym działaniu bisfosfonianów.<sup>32</sup> W kilku opublikowanych badaniach klinicznych pamidronian i kwas zoledronowy przejściowo zmniejszały stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor; VEGF), będącego namiastką markera angiogenezy nowotworowej we krwi chorych na nowotwory z przerzutami do kości. Santini i wsp.<sup>33</sup> stwierdzili, że powtarzane stosowanie kwasu zoledronowego w dawce 1 mg co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie standardowego schematu polegającego na podawaniu go przez 4 tygodnie w dawce 4 mg co tydzień we wlewie, powodowało znamienne statystycznie zmniejszenie stężeń krążącego VEGF we wszystkich punktach czasowych do zakończenia badania po 84 dniach. Wyniki te potwierdzają dane uzyskane w modelu przerzutów do kości u myszy ukazujące, że częste, stałe i osiągalne w warunkach klinicznych schematy dawkowania kwasu zoledronowego mogą zoptymalizować przeciwnowotworowe skutki leczenia nie tylko dzięki zahamowaniu resorpcji kości, lecz również przez wywieranie bezpośredniego wpływu na nowotwór.<sup>34</sup>

#### MIEJSCE BISFOSFONIANÓW W LECZENIU ADIUWANTOWYM: NOWE SPOSOBY

Ciekawą strategią kliniczną jest wykorzystywanie bisfosfonianów w leczeniu adiuwantowym. Modyfikując mikrośrodowisko kostne, potrafią one zmieniać przebieg choroby, opóźniając rozwój przerzutów kostnych lub zapobiegając mu oraz uniemożliwiając przeżycie występującym w tym mikrośrodowisku uspiętym komórkom nowotworowym, z których w przyszłości mogłyby powstać przerzuty w innych narządach.

#### Badania z użyciem kłodronianu

W tabeli 1 przedstawiono dane uzyskane podczas długotrwałej obserwacji w trzech badaniach, w których stosowano adiuwantowe leczenie kłodronianem.<sup>35,36-41,42</sup> Wyniki tych badań są sprzeczne z obserwowanymi w dwóch innych badaniach, w których okazał się on skuteczny przynajmniej w pewnym punkcie czasowym, a także w trzecim badaniu sugerującym jego szkodliwy wpływ (tab. 1). Kłodronianu nie zarejestrowano zatem w standardowym leczeniu, a przeprowadzona niedawno metaanaliza wymienionych badań nie ujawniła, by wywierał on jakikolwiek korzystny wpływ na wynik leczenia.<sup>43</sup> Ponadto w opublikowanym ostatnio randomizowanym badaniu porównującym wyniki podawania doustnego pamidronianu z uzyskanymi w grupie, w której go nie stosowano, nie stwierdzono jego korzystnego wpływu na zapobieganie tworzeniu się przerzutów w kościach ani na przeżycie całkowite (tab. 1).<sup>41</sup>

Natomiast wyniki badań, które przeprowadzili Diel i wsp.<sup>36</sup> oraz Powles i wsp.,<sup>38</sup> sugerują, że kłodronian może zapobiegać powstawaniu przerzutów w kościach, ale działanie to ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Być może wynik byłby lepszy, gdyby zastosowano dłuższe le-

TABELA 1

Opublikowane wyniki badań poświęconych adiuwantowemu leczeniu bisfosfoniawanami							
Badanie	Liczba chorych	Schemat leczenia	Punkty czasowe w okresie obserwacji	Przerzuty do kości Liczba zdarzeń (p), HR, jeśli podano (95% PU)	Przerzuty do narządów trzewnych Liczba zdarzeń (p), HR, jeśli podano (95% PU)	DFS Liczba zdarzeń (p), HR, jeśli podano (95% PU)	OS Liczba zdarzeń (p), HR, jeśli podano (95% PU)
Diel i wsp. <sup>35,36</sup>	302	Klodronian 1600 mg/24 h przez 2 lata (n=157) vs grupa kontrolna (n=145), u wszystkich wykryto komórki nowotworu w szpiku kostnym	36 miesięcy	12 vs 25 (p=0,003)	13 vs 27 (p=0,003)	21 vs 42 (p<0,001)	6 vs 22 (p=0,001)
Saarto i wsp. <sup>39,40</sup>	299	Klodronian 1600 mg/24 h przez 3 lata (n=149) vs grupa kontrolna (n=150)	55 miesięcy 103 miesiące 5 lat 10 lat	20 vs 34 (p=0,044) 37 vs 38 (NS) 29 vs 24 HR 1,36 (0,79-2,34) (p=0,27) 44 vs 42 (NS)	24 vs 37 (NS) 33 vs 32 (NS) 51 vs 32 HR 1,82 (1,17-2,84) (p=0,008) 63 vs 46 HR 1,61 (1,10-2,36) (p=0,015)	32 vs 51 (p=0,022) 61 vs 57 (NS) 61 vs 42 HR 1,71 (1,15-2,54) (p=0,008) 76 vs 60 HR 1,53 (1,09-2,16) (p=0,014)	13 vs 32 (p=0,002) 32 vs 59 (p=0,049) 42 vs 24 HR 1,94 (1,17-3,22) (p=0,01) 64 vs 55 (NS)
Powles i wsp. <sup>37,38</sup>	1069	Klodronian 1600 mg/24 h przez 2 lata (n=530) vs placebo (n=539)	Przez 2 lata leczenia	19 vs 35 HR 0,55 (0,31-0,95) (p=0,031)	39 vs 47 (NS)	–	–
Kristensen i wsp. <sup>41</sup>	953	Pamidronian 300 mg/24 h przez 4 lata (n=460) vs grupa kontrolna (n=493)	5 lat 10 lat	51 vs 73 HR 0,69 (0,48-0,99) (p=0,043) 93 vs 88 (NS)	79 vs 94 (NS) Nie podano	Nie podano Nie podano	98 vs 129 HR 0,77 (0,59-0,99) (p=0,048) NS
Gnant i wsp. <sup>42</sup>	1803	Hormonoterapia + kwas zoledronowy (4 mg co pół roku przez 3 lata) vs wyłącznie hormonoterapia	48 miesięcy	16 vs 23 (NS)	Nie podano	54 vs 83 HR 0,64 (0,46-0,91) (p=0,01)	16 vs 26 (NS)

95% PU – 95% przedział ufności; DFS – przeżycie bez objawów nowotworu; HR – iloraz zagrożeń; NS – nieznamienne statystycznie; OS – przeżycie całkowite. Liczba zdarzeń zaznaczona pogrubioną czcionką odpowiada liczbie zdarzeń w ramieniu otrzymującym bisfosfoniawy; liczba zdarzeń zaznaczona kursywą odpowiada liczbie zdarzeń w ramieniu niezawierającym bisfosfoniaw.



TABELA 2

Randomizowane badania III fazy oceniające przydatność bisfosfonianów w zapobieganiu powstawaniu przerzutów				
Badanie	Stopień zaawansowania nowotworu	Liczba chorych	Leczenie	Główny punkt końcowy
NSABP B-34	I-II	3323	Kludronian vs placebo przez 3 lata	DFS
AZURE	II-III	3360	Kwas zoledronowy vs grupa kontrolna przez 5 lat	DFS
ABCSG-12	I-II	1803	Kwas zoledronowy vs grupa kontrolna przez 3 lata	DFS
SUCCESS	I-III	3700	Kwas zoledronowy: 2 lata vs 5 lat	DFS
NATAN	I-III	654	Chore musiały otrzymywać neoadiuwantową chemioterapię antracykliną i taksoidem Przetrzywały nowotwór w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek	EFS
S0307	I-III	4500	Kwas zoledronowy vs grupa kontrolna przez 5 lat Kludronian (p.o.) vs kwas zoledronowy (i.v.) vs ibandronian (p.o.) przez 3 lata	DFS
Intergroup				
ICE	II-III	1400 ≥65 r.ż.	Ibandronian przez 2 lata Dalsza randomizacja do leczenia kapecytabiną przez 2 lata vs do grupy kontrolnej	EFS
GAIN	II-III	3000	Ocena ETC vs EC-TX Dalsza randomizacja do leczenia ibandronianem vs do grupy kontrolnej na 2 lata	DFS

DFS – przeżycie bez objawów nowotworu; EC-TX – epirubicyna-cyklofosamid, paklitaksel-kapecytabina; EFS – przeżycie bez zdarzeń; ETC – epirubicyna-paklitaksel-cyklofosamid; i.v. – dożylnie; p.o. – doustnie.

czenie silniejszym bisfosfonianem. Wykorzystanie tak silnego bisfosfonianu jak kwas zoledronowy mogłoby wywierać dodatkowy wpływ przeciwnowotworowy, bezpośredni i pośredni.

#### Badania z użyciem kwasu zoledronowego

Podczas badania ABCSG-12, w którym mediana czasu obserwacji wyniosła 4 lata, dodanie kwasu zoledronowego do leczenia hormonalnego powodowało zwiększenie wskaźnika przeżycia bez objawów nowotworu (disease free survival; DFS) o 36% w porównaniu z obserwowanym w grupie wyłącznej hormonoterapii (tab. 1).<sup>42••</sup> Ponadto korzystne działanie przeciwnowotworowe kwasu zoledronowego obserwowano poza układem kostnym. Trudno przewidzieć wystąpienie bezpośredniego przeciwnowotworowego działania kwasu zoledronowego podawanego dwa razy w roku, zwłaszcza u chorych nieotrzymujących chemioterapii, a mechanizm jego oddziaływania jest niejasny. Prawdopodobnie polega ono na stłumieniu i zahamowaniu utajonych mikroprzerzutów w szpiku kostnym, z których w przyszłości mogłyby się rozwinąć przerzuty w kościach i innych narządach.

Słuszność tych spostrzeżeń wspierają dane pochodzące z kilku badań pilotowych świadczące, że kwas zoledronowy może usuwać rozsiane komórki nowotworowe (disseminated tumor cell; DTC) ze szpiku kostnego chorych na wczesnego raka piersi.<sup>44-46</sup> Chore otrzymywały go adiuwantowo raz w miesiącu przez pół roku do roku wraz ze standardowym leczeniem, a obraz szpiku kostnego

go po kolejnym roku ujawniał zmniejszenie DTC w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Występowanie DTC w szpiku kostnym uznano za czynnik ryzyka rozwoju przerzutów kostnych, ale ustalenie znaczenia klinicznego tego spostrzeżenia wymaga uzyskania danych pochodzących z dłuższej obserwacji.

Inne ciekawe dane, choć nieplanowane i niezwiązane z obserwowanymi zdarzeniami, uzyskano w trakcie trwającego badania ZO-FAST oceniającego wpływ adiuwantowego leczenia kwasem zoledronowym na zapobieganie powstawaniu przerzutów w kościach. Przedstawiono je podczas SABCS 2008.<sup>22</sup> Po 3 latach obserwacji stwierdzono zmniejszenie ryzyka nawrotu nowotworu u chorych otrzymujących od początku kwas zoledronowy (22 vs 40 zdarzeń DFS), obserwowano też korzystny wpływ leku zarówno na kości, jak i na inne narządy.

#### Trwające badania kliniczne oceniające adiuwantowe leczenie bisfosfonianami chorych na raka piersi

W kilku dużych randomizowanych badaniach III fazy z udziałem blisko 22 000 chorych ocenia się obecnie skuteczność pewnych bisfosfonianów w zapobieganiu nawrotom nowotworu (tab. 2). Przed uznaniem bisfosfonianów za element standardowego leczenia tej grupy chorych należy poczekać na wyniki tych badań. Badanie NSABP B-34 zaprojektowano w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących kludronianu, natomiast autorzy badania AZURE chcą ustalić, czy dodanie kwasu zoledronowego do leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego poprawi jego wyniki.

Podczas badania AZURE kwas zoledronowy podaje się przez 5 lat, początkowo intensywnie (4 mg co miesiąc x 6), by wykorzystać możliwe synergistyczne działania z chemioterapią, po czym co 3-6 miesięcy, by podtrzymać hamujący wpływ na obrót kostny. Wstępne wyniki tego badania dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że kwas zoledronowy jest dobrze tolerowany, a jego skojarzenie z chemioterapią przed lub po operacji jest bezpieczne, nie nasila uszkodzenia szpiku kostnego ani nie wpływa na konieczność zmiany sposobu stosowania chemioterapii.<sup>47</sup>

Trwa nabór chorych do badania Intergroup S0307, którego autorzy w oczekiwaniu na korzystne wyniki NSABP B-34 i AZURE pragną wyjaśnić, który z bisfosfonianów należałoby stosować z wyboru w leczeniu adiuwantowym. W wielu z omawianych badań uwzględniono też elementy translacyjne oraz pobieranie tkanek, a także ocenę markerów biologicznych we krwi i w moczu. Być może nie tylko ułatwią one wyłonienie chorych obciążonych największym ryzykiem rozwoju przerzutów, lecz również pomogą ustalić optymalne schematy leczenia i poprawić jego efektywność kosztową, co jest ważne z uwagi na znaczny koszt leków.

#### POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bisfosfoniany są na ogół dobrze tolerowane, ale stosowanie intensywnych schematów zawierających N-BP powoduje niekiedy występowanie martwicy żuchwy (osteonecrosis of the jaw; ONJ), opisane po raz pierwszy w 2003 r. Jest to rzadkie zjawisko cechujące się odsłonięciem kości w okolicy szczękowej utrzymującym się przez ponad 8 tygodni, obserwowanym u chorych, u których nie napromieniano okolicy czaszkowo-twarzowej.<sup>48</sup> W dużym retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w ośrodku MD Anderson częstość występowania ONJ wśród chorych na raka piersi z przerzutami, otrzymujących bisfosfoniany dożylnie, wyniosła około 1%. Czynniki ryzyka wystąpienia tego powikłania okazały się: stosowanie dużych dawek kumulacyjnych, bisfosfonianów o silniejszym działaniu, zły stan uzębienia oraz ekstrakcje zębów.<sup>49</sup> Jest to poważne powikłanie, ale pojawia się rzadko i poddaje się leczeniu. Można mu zapobiec podejmując takie działania, jak m.in. ocena stanu uzębienia przed rozpoczęciem terapii.<sup>50</sup> W badaniach,

podczas których wykorzystywano mniej intensywne schematy podawania kwasu zoledronowego, np. ABCSG-12, nie obserwowano występowania ONJ.

#### PODSUMOWANIE

Stosowanie bisfosfonianów znacząco zmniejsza częstość występowania powikłań ze strony układu kostnego u chorych na nowotwory z przerzutami do kości. Oznaczanie markerów biologicznych kości przynosi ważne informacje rokownicze i może odgrywać rolę w wyodrębnianiu chorych obciążonych dużym ryzykiem powikłań kostnych i narażonych na zły wynik leczenia, mogłoby też ułatwić opracowanie metod leczenia dostosowanych do poszczególnych chorych. Nie ustalono dotąd sposobu dobowania leku, drogi ani optymalnego schematu jego podania.

Bisfosfoniany stosowane w dawkach zbliżonych do wykorzystywanych w zwalczaniu osteoporozy u kobiet po menopauzie są lekiem z wyboru w zapobieganiu zmianom kostnym powstającym pod wpływem leczenia przeciwnowotworowego. W opublikowanych ostatnio wytycznych przedstawiono strategię postępowaniu oparte na czynnikach ryzyka powstania powikłań kostnych.

Stosowane w leczeniu adiuwantowym bisfosfoniany mogą modyfikować przebieg nowotworu. Zarówno badania przedkliniczne, jak i coraz więcej badań klinicznych wskazuje na ich pośrednie działanie przeciwnowotworowe na drodze przerywania groźnego cyklu, dzięki czemu komórki nowotworu nie mogą się bez przeszkód rozwijać w kościach, a także działanie bezpośrednie, zwłaszcza w połączeniu z chemioterapią. Najsilniejsze obecnie argumenty przemawiają za stosowaniem kwasu zoledronowego. Określenie pełnego znaczenia wpływu adiuwantowego leczenia bisfosfonianami na wyniki uzyskiwane u chorych na nowotwory wymaga jednak uzyskania oczekiwanych rezultatów prowadzonych obecnie badań, oceniających wpływ takiego leczenia na zapobieganie powstawaniu przerzutów.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z Current Opinion in Oncology, November 2009; 21 (6): 499-506, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

#### PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- • wyjątkowo interesujące

1 Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:584-593.

52 Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002;4:30-34.

3 Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2961-2978.

4 Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent posttranslational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-589.

5 Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003474.

6 Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3314-3321.

- 7 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613–2621.
- 8 Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:59–69.
- 9 Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, et al. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003;89:2031–2037.
- 10 Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005;23:4925–4935.
- 11 Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008;113:193–201.
- Retrospektywna analiza trzech dużych badań III fazy oceniających przydatność kwasu zoledronowego w leczeniu chorych z przerzutami do kości. Wykazano, że chorzy ze zwiększonymi stężeniami markerów resorpcji kostnej, których wartości nie powracają do normy w ciągu 3 miesięcy leczenia, są znamienne obciążeni ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu kostnego oraz zgonu w porównaniu z chorymi, u których stężenia te normalizują się.
- 12 Lipton A, Cook RJ, Major P, et al. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist* 2007;12:1035–1043.
- 13 Clemons M, Dranitsaris G, Ooi W, Cole DE. A phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line oral ibandronate in breast cancer patients with either a skeletal related event (SRE) or progressive bone metastases (BM) despite standard bisphosphonate (BP) therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:79–85.
- 14 Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4895–4900.
- 15 Body JJ, Lichinitser M, Tjulandini S, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2007;18:1165–1171.
- 16 Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840–849.
- Część dotycząca kości badania ABCSG-12 ukazująca, że zahamowanie czynności jajników i hormonoterapia przyczyniają się do znacznego przyspieszenia utraty masy kostnej u będących przed menopauzą chorych na raka piersi i można temu skutecznie zapobiegać podając kwas zoledronowy (4 mg co pół roku).
- 17 Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:820–828.
- 18 Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1047–1053.
- 19 Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051–1057.
- Pierwsze doniesienie, w którym określono wpływ 5-letniej adiuwantowej hormonoterapii inhibitorami aromatazy na stan zdrowia kości. W porównaniu z tamoksyfenem adiuwantowe leczenie anastrozolem przyspiesza utratę masy kostnej, ale u żadnej z chorych z wyjściowo prawidłową wartością BMD nie rozwinęła się osteoporoza.
- 20 Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829–836.
- 21 Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001–1010.
- Wyniki rocznej obserwacji prowadzonej w trakcie jednego z trzech równoległych badań oceniających ochronny wpływ kwasu zoledronowego na kości u chorych leczonych letrozolem. W grupie otrzymującej kwas zoledronowy od początku wartości BMD były znamienne korzystniejsze niż u chorych przyjmujących go z opóźnieniem.
- 22 Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZOFAST. *Cancer Res* 2009;69 (Suppl2):44.
- 23 Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009;9:77–85.
- Podczas trzech lat obserwacji skuteczne działanie kwasu zoledronowego, zapobiegające utracie masy kostnej w trakcie leczenia inhibitorami aromatazy, utrzymywało się, jeśli stosowano go od początku, nie zaś z opóźnieniem.
- 24 Van Poznak CH, Hannon RA, Clack G, et al. Managing cancer treatment-induced bone loss: 24-month results from the Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate (SABRE). *Cancer Res* 2009;69 (Suppl2):1137.
- 25 Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6336–6342.
- Pierwsze badanie ujawniające, że dawka ibandronianu stosowana w zwalczaniu osteoporozy jest skuteczna w leczeniu chorych, u których nastąpiła utrata masy kostnej w przebiegu leczenia inhibitorami aromatazy.
- 26 Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407–1416.
- Przydatne zalecenia ekspertów dotyczące zapobiegania utracie masy kostnej i leczenia chorych, u których doszło do niej w trakcie przyjmowania inhibitorów aromatazy.
- 27 Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008;34 (Suppl 1): S3–S18.
- Zalecenia uzgodnione przez grupę ekspertów brytyjskich dotyczące postępowania z chorymi, u których w trakcie leczenia z powodu raka piersi nastąpiła utrata masy kostnej.
- 28 Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, et al. Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2005;113:364–371.
- 29 Ottewill PD, Monkonen H, Jones M, et al. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1167–1178.
- Przedkliniczne badanie *in vivo* wskazujące na zależny od kolejności zastosowania przeciwnowotworowy wpływ chemioterapii, a następnie kwasu zoledronowego. Tak podane hamowały one wzrost komórek raka piersi wszczepionych podskórnie myszom.
- 30 Winter MC, Thorpe HC, Burkinshaw R, et al. The addition of zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy may influence pathological response – exploratory evidence for direct antitumor activity in breast cancer. *Cancer Res* 2009;69 (Suppl2):5101.
- 31 Winter MC, Cross SS, Ingram CE, et al. ANZAC: a neoadjuvant biomarker study exploring the antitumor activity of the addition of zoledronic acid to chemotherapy in breast cancer. [abstract #165P] *Annals of Oncology* 2009;20 (Suppl 2).
- 32 Winter MC, Hoen I, Coleman RE. Exploring the antitumor activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008;34:453–475.
- 33 Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13 (15 Pt 1):4482–4486.
- 34 Daubine F, Le Gall C, Gasser J, et al. Antitumor effects of clinical dosing regimens of bisphosphonates in experimental breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:322–330.
- 35 Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:2007–2011.
- Wyniki długotrwałej obserwacji w trakcie jednego z trzech głównych badań poświęconych adiuwantowemu leczeniu klodronianem ujawniły korzystny wpływ takiego postępowania na przeżycie całkowite.
- 36 Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357–363.
- 37 Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res* 2006;8:R13.
- 38 Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219–3224.
- 39 Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I. 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* 2001;19:10–17.



- 40 Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, Blomqvist C. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004;43:650–656.
- 41 Kristensen B, Ejlertsen B, Mouridsen HT, et al. Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate *versus* no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47:740–746.
- 42 Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679–691.
- Intrygujące badanie wskazujące, że dodanie kwasu zoledronowego do adiuwantowej hormonoterapii wydłuża przeżycie bez objawów nowotworu u kobiet przed menopauzą chorych na raka piersi posiadającego receptory hormonalne.
- 43 Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007;96:1796–1801.
- 44 Lin A, Park J, Melisko M, et al. Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and occult tumor cells in bone marrow [abstract 510]. In: Proceedings of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2007.
- 45 Rack BK, Jueckstock J, Genss E-M, et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells in the bone marrow of patients without recurrence of early breast cancer [Abstract 511]. In: Proceedings of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2007.
- 46 Solomayer E, Gebauer G, Hirnle P, et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells (DTC) in primary breast cancer patients. *Cancer Res* 2009;69 (Suppl2):2048.
- 47 Coleman RE, Thorpe H, Cameron D, et al. Zoledronic acid is well tolerated and can be safely administered with adjuvant chemotherapy – first safety data from the AZURE trial (BIG01/04) [abstract 2080]. In: Proceedings of the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 14–17 December 2006.
- 48 Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–1491.
- 49 Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826–836.
- Duże retrospektywne badanie przeglądowe przeprowadzone w ośrodku MD Anderson, w którym szczegółowo przedstawiono częstość występowania ONJ i sprzyjające mu czynniki ryzyka obserwowane u chorych na nowotwory leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie.
- 50 Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137–145.
- Badanie prospektywne dowodzące, że zapobiegawcze postępowanie stomatologiczne zmniejsza częstość występowania ONJ u chorych na nowotwory leczonych bisfosfonianami.