

УЛУЧШЕНИЕ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МИКРОМЕТАСТАЗАМИ В КОСТНЫЙ МОЗГ БЛАГОДАРЯ ПРИМЕНЕНИЮ КЛОДРОНАТА В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ

И.Ж. Диель^{1,2}, А. Джашке¹, Е.Ф. Соломайер³, С. Голан¹, Г. Бастерт¹, С. Сон¹, Ф. Шуетц¹

¹Отделение акушерства и гинекологии Университета Гейдельберга; ²Институт онкогинекологии, Манхейм;

³Отделение акушерства и гинекологии Университета Тубингена, Германия

IMPROVEMENT OF OVERALL SURVIVAL WITH PRIMARY BREAST CANCER WITH MICROMETASTASES TO THE BONE MARROW BY ADJUVANT CLODRONATE THERAPY

I.J. Diel^{1,2}, A.Jaschke¹, E.F. Solomayer³, S. Golan¹, G. Bastert¹, S. Sohn¹, F. Schuetz¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, ²Institute of Oncogynecology, Mannheim,

³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Germany

Supplementation of oral clodronate to postoperative adjuvant treatment for breast cancer (BC) considerably improves overall and relapse-free survival rates. The paper gives the results of a long-term follow-up of patients during a prospective randomized controlled study.

Subjects and methods. The study included patients with primary BC receiving clodronate in a dose of 1600 mg/day in combination with the conventional adjuvant therapy for BC.

Results. An analysis of 290 of 302 patients indicated a significant increase in overall survival in the clodronate group at a median follow-up of 103±12 months; during 8.5 years after primary surgical treatment, 20.4% and 40.7% of patients died in the clodronate and control groups, respectively ($p = 0.04$). The clodronate group did not show a considerable reduction in the rate of metastatic lesions in the bone and visceral organs or an increase in the relapse-free period following 36- and 55-month follow-ups.

Conclusions. The findings of better late overall survival rates confirm the results of earlier studies of oral clodronate in combination with the conventional adjuvant therapy for BC.

Key words: adjuvant therapy, bisphosphonate, breast tumor, clodronate

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место в мире по частоте заболевания: в западных странах патологию выявляют у каждой 8-й женщины (всего приблизительно 400 тыс.) [1, 2]. У этих пациенток показатели выживаемости прямо пропорциональны стадиям РМЖ. Например, 5-летняя выживаемость у больных с локализованными формами РМЖ (стадии I и II) значительно лучше, чем у пациенток с регионарным поражением лимфатических узлов (ЛУ) или метастатическим распространением (стадия III — 79%, стадия IV — 23% соответственно) [1]. Приблизительно у 70% больных с прогрессирующими формами заболевания развиваются костные метастазы, причем у 30% кости являются первой локализацией метастатического поражения [3, 4]. Таким образом, профилактика метастатического поражения костной ткани потенциально может привести к уменьшению объема опухолевой массы и, в конечном итоге, улучшить выживаемость у больных РМЖ.

Принимая во внимание благоприятное влияние бисфосфонатов на процессы обмена в костной ткани, их эффективность в лечении и профилактике развития костного метастатического по-

ражения была изучена в ряде клинических исследований [5]. Клодронат является представителем бисфосфонатов и используется для перорального применения. После внутривенного или перорального введения препарат аккумулируется на поверхности костной ткани, где ингибирует активность остеокластов, оказывает прямой апоптотический эффект в отношении опухолевых клеток, подавляет адгезию опухолевых клеток к костной ткани. Все перечисленные свойства клодроната позволяют снизить развитие новых метастатических очагов в костной ткани и подавить опухолевый рост уже существующих метастазов в кости, при этом не нарушаются процессы метаболизма и сохраняется структура костной ткани [6, 7].

Следует отметить, что клодронат является первым и единственным препаратом для перорального применения среди бисфосфонатов, позволяющим значительно улучшить показатели общей выживаемости, снизить частоту развития костных метастазов при использовании его в качестве дополнительного лечения у больных РМЖ I—III стадии [8]. В крупном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 1069 пациентов с РМЖ I—III стадии, принимав-

ших клодронат в дозе 1600 мг или плацебо ежедневно на протяжении 2 лет, в группе с применением клодроната в адъювантном режиме зафиксировано снижение риска летального исхода на 23% ($p=0,048$) и развития костного метастатического поражения на 31% ($p=0,043$) в течение 5 лет. Выявленные различия носили более выраженный характер в подгруппах больных II и III стадий высокого риска: снижение риска летального исхода составило 26% ($p=0,041$), а развития костных метастазов — 41% ($p=0,009$).

Так же как Т. J. Powles и соавт., мы сообщали о значительном улучшении показателей безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости пациентов при пероральном применении клодроната в сочетании со стандартным адъювантным лечением в послеоперационном периоде по сравнению с аналогичными показателями среди пациентов, получивших только адъювантное системное лечение РМЖ [9, 10]. В настоящей работе нами приведены данные, полученные в результате длительного наблюдения пациентов, участвовавших в том же рандомизированном проспективном контролируемом исследовании. Медиана длительности наблюдения составила 8,5 лет.

Материалы и методы **Пациенты**

Популяция больных, включенных в исследование, была описана в ранее опубликованных работах. У всех пациентов ($n=302$) выявлен первичный РМЖ в стадиях T1, T2, T3 или T4 и статусом регионарных ЛУ N0, N1 или N2 (т.е. размеры опухолевого узла колебались от <2 до >5 см с/без ипсилатерального поражения регионарных ЛУ). У всех больных отмечены иммуноцитохимические признаки наличия, по меньшей мере, одной опухолевой клетки на 1 млн клеток костного мозга. Пациенты с подтвержденными отдаленными метастазами, наличием вторичной злокачественной опухоли или опухоли в анамнезе, костной патологией, нарушением функции печени и почек, беременностью и ранее получившие химио- (ХТ) или гормоно- (ГТ) терапию были исключены из исследования. В соответствии с декларацией, достигнутой в Хельсинки, все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе Университета города Гейдельберга в период с 1990 по 1995 г. Первичное хирургическое лечение включало мастэктомию или органосохраняющую операцию на молочной железе (лампэктомию или сегментарная резекция в сочетании с лучевой терапией — ЛТ на молочную железу в суммарной очаговой дозе 50 Гр). Всем пациентам выполнена аспирационная биопсия костного мозга в области гребня подвздошной кости для иммуноцитохимического исследования на наличие опухолевых клеток в костном мозге.

Больные были рандомизированы в группу с применением клодроната в суточной дозе 1600 мг ежедневно в течение 2 лет (группа лечения) и контрольную группу. Пациенты обеих групп получали стандартное хирургическое лечение в сочетании эндокринной терапией или ХТ ± ЛТ в адъювантном режиме. Больные, у которых в период проведения исследования развивались подтвержденные метастазы, получали эндокринную терапию с дополнительным применением ХТ в случае быстро прогрессирующего заболевания или распространенного метастазирования. В случае образования костных метастазов в период проведения клинического исследования, у пациентов в группе испытания продолжали применение клодроната, в то время как в контрольной группе начинали использование этого препарата. При возникновении боли в костях или угрозе патологических переломов назначали ЛТ на остеолитические очаги в костях. Пациентам с гиперкальциемией проводили двухчасовую внутривенную инфузию клодроната в дозе 1500 мг.

Больные были рандомизированы в группу с применением клодроната в суточной дозе 1600 мг ежедневно в течение 2 лет (группа лечения) и контрольную группу. Пациенты обеих групп получали стандартное хирургическое лечение в сочетании эндокринной терапией или ХТ ± ЛТ в адъювантном режиме. Больные, у которых в период проведения исследования развивались подтвержденные метастазы, получали эндокринную терапию с дополнительным применением ХТ в случае быстро прогрессирующего заболевания или распространенного метастазирования. В случае образования костных метастазов в период проведения клинического исследования, у пациентов в группе испытания продолжали применение клодроната, в то время как в контрольной группе начинали использование этого препарата. При возникновении боли в костях или угрозе патологических переломов назначали ЛТ на остеолитические очаги в костях. Пациентам с гиперкальциемией проводили двухчасовую внутривенную инфузию клодроната в дозе 1500 мг.

Контрольные обследования в течение 2 лет лечения осуществляли с интервалом в 3—4 мес. При каждом визите выполняли сбор анамнеза и физикальное обследование. Рентгенографию грудной клетки, сканирование костей, ультразвуковое исследование печени и маммографию проводили ежегодно. При наличии признаков метастатического поражения костной ткани осуществлялось дополнительное рентгенологическое исследование пораженных участков с интерпретацией полученных данных двумя независимыми рентгенологами. Несмотря на то что костные осложнения были зафиксированы как отдельные случаи, их не принимали во внимание при проведении статистического анализа.

Цели исследования

Первичной целью исследования являлось определение частоты и числа вновь возникших костных и висцеральных метастазов, а также длительности промежутка времени до их возникновения и ОВ. Эти цели ранее были анализированы при сроках наблюдения 36 и 55 мес после первичного хирургического лечения. В настоящее время период наблюдения составляет 103 мес (8,5 лет).

Статистические методы

Согласно первоначальному прогнозу, после 36 мес наблюдения разница в частоте развития костных метастазов должна была составить 10%.

Такое предположение было основано на ранних исследованиях по выявлению опухолевых клеток. Планируемое число пациентов составляло 300 человек, и данные в последний раз были обновлены в феврале 2004 г.

Для оценки межгрупповых различий основных исходных характеристик и прогностических факторов применяли критерий χ^2 -квадрат. Для оценки различий БРВ и ОВ использовали анализ по Каплану — Майеру. Все значения p были двусторонними. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC) и Systat (Systat, Evanston, IL).

Результаты

В исследование включены 302 пациента, которые были рандомизированы в группу с пероральным применением клодроната ($n=157$) и контрольную группу ($n=145$). Медиана возраста больных составила 51 год (интервал от 24 до 78 лет), группы исследования были идентичны по основным характеристикам заболевания и прогностическим факторам (табл. 1). В группе с пероральным применением клодроната, так же как и в контрольной группе, у большинства пациентов опухоль характеризовалась экспрессией рецепторов эстрогена (75 и 71% соответственно), прогестерона (62 и 63%), кроме того, большинство больных находилось в состоянии постменопаузы (63 и 61% соответственно) и РМЖ был диагностирован в стадии T1 или T2 (83% в обеих группах). Из 302 пациентов, включенных в исследование, 246 получили системную ХТ или ГТ или их сочетание в адъювантном режиме. Как видно из табл. 2, не отмечено значительных различий между пациентами различных групп адъювантного лечения [9]. Приблизительно 1/3 больных

Таблица 1. *Исходные клинические характеристики рака молочной железы*

Характеристика	Группа с применением клодроната <i>per os</i> ($n=157$)	Группа контроля ($n=145$)
Стадия опухоли:		
T1	59 (38)	54 (37)
T2	71 (45)	67 (46)
T3—4	27 (17)	24 (16)
Гистологическая степень дифференцировки I и II	93 (68)	92 (73)
Поражение регионарных ЛУ	80 (51)	79 (54)
Постменопауза	101 (64)	88 (61)
Статус гормональных рецепторов:		
ER-позитивные	104 (75)	84 (71)
PR-позитивные	85 (62)	72 (63)
S-фаза <5%	59 (50)	52 (51)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). ER — рецепторы эстрогена, PR — рецепторы прогестерона.

Таблица 2. *Адъювантная системная терапия*

Терапия	Группа с применением клодроната <i>per os</i> ($n=157$)	Группа контроля ($n=145$)
CMF	31 (20)	32 (22)
ЕС или FEC	8 (5)	9 (6)
Гозерелин	16 (10)	11 (8)
Тамоксифен	49 (31)	43 (30)
Комбинированная (тамоксифен + CMF)	25 (16)	22 (15)
Отсутствие лечения	28 (18)	28 (19)

Примечание. CMF — циклофосфамид, метотрексат, фторурацил; ЕС — эпирубин, циклофосфамид; FEC — фторурацил, эпирубин, циклофосфамид.

Таблица 3. *Частота развития метастазов и летальность*

Терапия	Группа с применением клодроната <i>per os</i> ($n=157$)	Группа контроля ($n=145$)	p
Медиана наблюдения 36 мес [9]			
отдаленные метастазы	21 (13,4)	42 (29,0)	<0,001
костные метастазы	12 (7,6)	25 (17,2)	0,003
висцеральные метастазы	13 (8,3)	27 (18,6)	0,003
летальность	6 (3,8)	22 (15,2)	0,001
Медиана наблюдения 55 мес [10]			
отдаленные метастазы	32 (20,4)	51 (35,2)	0,022
костные метастазы	20 (12,7)	34 (23,4)	0,044
висцеральные метастазы	24 (15,3)	37 (25,5)	0,091
летальность	13 (8,3)	32 (22,1)	0,002
Медиана наблюдения 103 мес (8,5 лет)			
отдаленные метастазы	61 (38,9)	57 (39,3)	0,816
костные метастазы	37 (23,6)	38 (26,2)	0,770
висцеральные метастазы	33 (21,0)	32 (22,1)	0,222
летальность	32 (20,4)	59 (40,7)	0,049

обеих групп получали тамоксифен в адъювантном режиме, что являлось наиболее часто применяемым методом лечения.

В проведенных ранее анализах данной популяции пациентов, больные, получавшие клодронат в суточной дозе 1600 мг ежедневно в течение 2 лет, характеризовались более благоприятными

исходами лечения, чем в контрольной группе [9, 10]. После 36 и 55 мес наблюдения частота развития костных метастазов была значительно ниже в группе с применением клодроната ($p=0,003$ и $p=0,044$ соответственно; табл. 3). Более того, у пациентов группы с применением клодроната отмечено значительное улучшение показателей БРВ и ОВ ($p<0,001$) [9, 10].

В текущий анализ включены 290 из первоначально участвовавших в исследовании 302 пациентов с медианой наблюдения 103 ± 12 мес: исходы их лечения (отдаленные метастазы, метастазы в кости, висцеральные метастазы и летальный исход) приведены в табл. 3. Несмотря на то что различия в частоте развития костных и висцеральных метастазов и продолжительность безрецидивного периода не являлись значительными при такой длительности медианы наблюдения (рис. 1, 2), значительное улучшение показателей ОВ сохранилось: частота летальных исходов в группе с применением клодроната составила 20,4%, в контрольной группе — 40,7% ($p=0,049$, рис. 3).

Обсуждение

В данном исследовании эффективности применения клодроната в суточной дозе 1600 мг для профилактики развития костных метастазов у больных первичным РМЖ было продемонстрировано значительное снижение показателей летальности при медиане наблюдения 109 мес. Частота развития метастазов в кости и висцеральных метастазов были значительно ниже в группе с применением клодроната при более коротких медианах длительности наблюдения ($p=0,003$ при медиане наблюдения 36 и 55 мес); однако эти различия не наблюдались при проведении анализа при медиане наблюдения 109 мес.

Аналогичные результаты показаны в более крупном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, хотя критерии включения пациентов в него были несколько иными [8, 11]. В исследовании, проведенном T.J. Powles и соавт., в котором больные РМЖ I—III стадии получали клодронат перорально или плацебо в течение 2 лет, продемонстрировано улучшение ОВ в группе лечения при сроках наблюдения 5 лет. Так же как и при применении эндокринной терапии, увеличение длительности лечения может способствовать к достижению более благоприятных результатов, однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований. В работе, выполненной T.J. Powles и соавт. [8, 11], наличие опухолевых клеток в костном мозге не являлось критерием включения в исследование; тем не менее было показано, что в группе больных высокого риска развития рецидива заболевания применение бисфосфонатов в адъювантном режиме



Рис. 1. Кривая Каплана — Майера — выживаемость без метастазов в кости у пациентов с применением клодроната по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение ($n=209$)

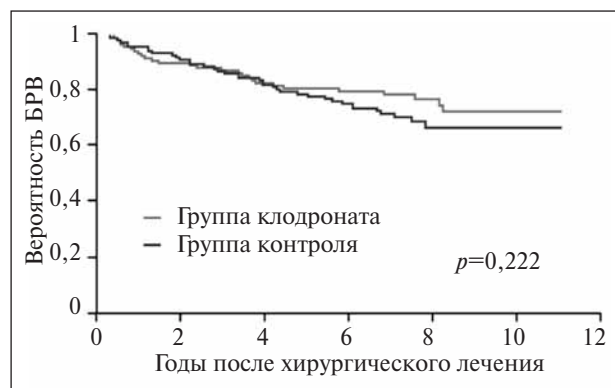


Рис. 2. Кривая Каплана — Майера — выживаемость без метастазов в висцеральные органы у пациентов с использованием клодроната по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение ($n=209$)

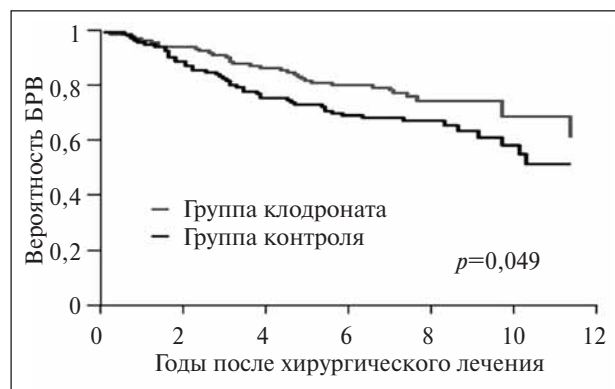


Рис. 3. Кривая Каплана — Майера — ОВ у пациентов с применением клодроната по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение ($n=209$)

позволяет достичь наиболее благоприятных результатов. Авторы выявили, что при условии исключения из анализа больных РМЖ I стадии, характеризующихся низким риском развития рецидива, применение клодроната перорально у больных со II и III стадией РМЖ приводит к улучшению показателей БРВ и ОВ в течение 2 и 5 лет. Напротив, настоящее исследование включало только пациентов с доказанным иммуногистохимическим методом наличием в костном мозге опухолевых клеток, что является фактором риска развития отдаленных метастазов [10, 12–14]. Большие показатели летальности в контрольной группе по сравнению с группой лечения клодронатом (40 и 20% соответственно) свидетельствуют о том, что профилактическое применение пероральной формы клодроната способствует снижению риска развития костных метастазов среди пациентов с РМЖ группы высокого риска [15].

Результаты противоположного характера получены в другом рандомизированном исследовании по изучению эффективности перорального применения клодроната у больных РМЖ с метастатическим поражением регионарных ЛУ ($n=229$): частота развития метастазов в кости и показатели ОВ оказались менее благоприятными в группе лечения [16]. По результатам последующего наблюдения в течение 10 лет больных, участвовавших в исследовании, Т. Saarto и соавт. [17] доложили об отсутствии различий в частоте развития костных метастазов в группах сравнения, однако частота развития висцеральных метастазов и летальных исходов оказалась выше в группе с применением клодроната. Отрицательный эффект, наблюдаемый среди больных с применением клодроната в этих исследованиях, может быть обусловлен значительным дисбалансом в статусе гормональных рецепторов в опухоли пациентов в группах сравнения. В группе больных с применением клодроната было больше пациентов с негативным статусом гормональных рецепторов, чем в контрольной группе (25 и 10 соответственно; $p=0,03$); следовательно, распределение пациентов в группах сравнения было неравномерным. Кроме того, нарушение правил проведения протокола привело к исключению из исследования 15 (5%) больных, ошибочно интерпретированных как не имеющих отдаленные метастазы. Таким образом, число пациентов, анализ результатов которых является достоверным, составило 282. Также следует отметить, что работа, проведенная Т. Saarto и соавт. [16, 17], является единственным плацебоконтролируемым исследованием по изучению эффективности бисфосфонатов у пациентов с метастатическими формами РМЖ, в котором показано увеличение показателей летальности.

Эффективность бисфосфонатов в профилактике развития костных метастазов может объясняться двумя основными гипотезами.

Во-первых, бисфосфонаты нормализуют процессы костного метаболизма и подавляют образование факторов роста, образующихся в костной ткани, в результате чего снижается стимуляция опухолевых клеток к росту [18]. Вторая, возможно, более важная гипотеза заключается в том, что бисфосфонаты оказывают прямой апоптотический и антиадгезивный эффект на опухолевые клетки [19], что впервые было доказано в отношении пероральной формы клодроната [6, 7, 20–22], а относительно недавно и в отношении других бисфосфонатов [23].

Поскольку бисфосфонаты аккумулируются на поверхности костной ткани, логично предположить, что профилактический эффект их применения ограничивается влиянием только на костную ткань, т.е. препарат способствует снижению частоты развития метастатического поражения костей. Однако данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют также о снижении частоты развития и висцеральных метастазов в группе больных с применением клодроната, что позволяет предположить протективное действие снижения частоты костных метастазов на прогрессирование заболевания в висцеральных органах, возможно, путем устранения источника вторичного метастазирования. Для подтверждения данного феномена необходимы дальнейшие исследования.

Клодронат в пероральной форме является первым и единственным среди пероральных форм бисфосфонатов препаратом, значительно снижающим частоту развития костных метастазов и увеличивающим показатели выживаемости у больных первичным РМЖ [8, 9, 24], хотя оптимальная продолжительность лечения окончательно не установлена. Несмотря на то что в исследованиях, проведенных до настоящего времени, лечение клодронатом продолжали в течение 2 лет, более продолжительные схемы терапии данным препаратом, вероятно, привели к более стойкой и выраженной эффективности в отношении профилактики развития костных метастазов и улучшению показателей выживаемости. Клодронат в пероральной форме — безопасный и удовлетворительно переносимый препарат, характеризующийся низкой частотой серьезных побочных эффектов, отмеченных в исследованиях с применением аминобисфосфонатов (например, почечная недостаточность, остеонекроз нижней челюсти). Следовательно, более длительное применение клодроната не окажется проблематичным и в то же время увеличит протективный эффект в отношении пациентов по-

лучающих противоопухолевое лечение, сопряженное с потерей костной ткани.

К настоящему времени многочисленные исследования по изучению эффективности использования бисфосфонатов в адъювантном режиме у пациентов с РМЖ находятся на стадии набора пациентов либо этот этап уже завершен и осуществляется анализ собранных данных. В исследование, проводимое Национальным хирургическим адъювантным проектом по опухолям молочной железы и кишечника (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project — NSABP B34), включены 3200 североамериканских пациентов с первичным РМЖ I и II стадии. Целью этого исследования является сравнение эффективности в отношении профилактики развития метастатического поражения костной ткани посредством перорального применения клодроната в сочетании (или в самостоятельном режиме) с ХТ и/или ГТ. Юго-Западная онкологическая группа (The Southwest Oncology Group — SWOG SO 307) в настоящее время набирает па-

циентов (общее ожидаемое их число составит около 6000) для сравнительного изучения эффективности пероральной формы клодроната, ибандроната и золедроновой кислоты для профилактики развития метастазов в кости у пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу РМЖ I—III стадии. В исследовании AZURE, в которое вошли 3356 пациентов, авторы попытаются ответить на вопрос, имеет ли преимущество адъювантное лечение золедроновой кислотой + (нео)адъювантная ХТ и/или (нео)адъювантная ГТ перед (нео)адъювантной ХТ и/или (нео)адъювантной ГТ в самостоятельном виде в отношении влияния на показатели БРВ у пациентов с РМЖ II и III стадии. Кроме того, более длительные интервалы терапии в исследовании AZURE могут пролить свет на вопрос, приводит ли нормализация метаболизма в костной ткани к снижению частоты развития костных метастазов и является ли внутривенное введение препарата столь же эффективным, как и применение его перорально.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2003—2004. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc., 2003.
2. Ferlay J., Bray P., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5. Version 2.0. IARC Press 2004.
3. Coleman R.E., Rubens R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61—6.
4. McCloskey E.V., Guest J.F., Kanis J.A. The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. *Drugs* 2001;61:1253—74.
5. Paterson A.H. The role of adjuvant therapy with bisphosphonates in cancer. *Am J Cancer* 2004;3:25—39.
6. Mundy G. Preclinical models of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28:2—8.
7. Yoneda T., Michigami T., Yi B. et al. Actions of bisphosphonate on bone metastasis in animal models of breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:2979—88.
8. Powles T.J., Paterson A.H.G., Kanis J.A. et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219—24.
9. Diel I.J., Solomayer E.F., Costa S.D. et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357—63.
10. Diel I.J. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: current evidence. *Semin Oncol* 2001;28:75—80.
11. Powles T.J., Paterson A.H.G., 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.
12. Diel I.J., Kaufmann M., Goerner R. et al. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992;10:1534—9.
13. Diel I.J., Kaufmann M., Costa S.D. et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 1652—8.
14. Janni W., Rack B., Sommer H. et al. Intra-mammary tumor location does not influence prognosis but influences the prevalence of axillary lymph-node metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:503—10.
15. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2005—2006. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc., 2005.
16. 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—7.
17. 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—6.
18. Mundy G.R. Realising the potential of anti-host cell therapy. *Cancer Today* 2004;(Suppl 1):6—8.
19. Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584—93.
20. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60:2949—54.
21. Fromigie O., Lagneaux L., Body J.J. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res* 2000;15:2211—21.
22. Fromigie O., Kheddoumi N., Body J.J. Bisphosphonates antagonise bone growth factors' effects on human breast cancer cells survival. *Br J Cancer* 2003;89:178—84.
23. Rack B.K., Janni W., Schindlbeck C. et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells (ITC) in the bone marrow (BM) of patients without recurrence of early breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:abstr 9515.
24. Kanis J.A., Powles T.J., Paterson A.H.G. et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19:663—7.