

唑来膦酸在乳腺癌辅助治疗中的临床应用及机制探讨

程 蒙 综述,崔彦芝,李 颖,姜 达 审校
(河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050035)

摘 要:第三代双膦酸盐类药物唑来膦酸是治疗乳腺癌骨转移公认的标准药物之一,但其在乳腺癌辅助治疗中的应用地位尚存在争议。目前临床研究结果表明,唑来膦酸辅助治疗不仅可以提高骨密度,而且可以降低乳腺癌的复发和转移。在低雌激素水平环境下,唑来膦酸可使早期乳腺癌患者得到生存获益,而且早期应用的益处优于延迟应用。唑来膦酸通过抑制肿瘤转移过程中的多条途径而发挥抗肿瘤作用。但唑来膦酸的最佳剂量、治疗周期及持续时间尚有待进一步的研究予以确认。

关键词:唑来膦酸;乳腺癌;辅助治疗;机制

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2014)05-0394-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.05.A010

Zoledronic Acid in the Adjuvant Therapy for Breast Cancer and Its Potential Mechanism

CHENG Meng, CUI Yan-zhi, LI Ying, et al.

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050035, China)

Abstract: The third-generation bisphosphonates (BPs) zoledronic acid (ZOL) is one of the accepted standard drugs to treat breast cancer with bone metastasis. However, its application status in the adjuvant treatment for breast cancer is still controversial. Current clinical research results show that ZOL not only can improve bone mineral density (BMD), but also reduce the recurrence and metastasis of breast cancer. At low level estrogen environment, ZOL may improve survival in patients with early breast cancer. Early application is superior to delay application. ZOL plays anti-tumor effect on multiple procedures inhibit to tumor metastasis. However, the optimal dose, treatment cycles and the duration maintain remain to be confirmed by further studies.

Key words: zoledronic acid; breast cancer; adjuvant treatment; mechanisms

中国是乳腺癌发病率增长快的国家之一,《2012中国肿瘤登记年报》显示,我国女性乳腺癌平均发病年龄为48.7岁,比西方国家提早了10年。乳腺癌的复发转移具有器官倾向性,骨骼是其常见的转移部位,约70%乳腺癌发生骨转移^[1]。

早期乳腺癌治疗的大众共识是手术切除以及系统治疗,包括化疗、放疗、靶向治疗及长期内分泌治疗。辅助治疗的意义在于延长无疾病生存时间(disease-free survival, DFS),并使患者得到总生存期(overall survival, OS)的获益,但是辅助治疗却直接

或间接地降低患者雌激素水平。雌激素在维持骨骼的动态平衡过程中起着不可或缺的作用,其水平降低将导致骨密度(bone mineral density, BMD)降低。实验表明,与处于正常骨溶解水平的患者相比,骨质溶解率较高的乳腺癌患者骨转移风险较高^[2]。双膦酸盐类(bisphosphonates, BPs)可以抑制破骨细胞的成熟和功能,从而抑制骨质重吸收,对于减缓肿瘤对骨质的破坏具有重要意义。事实上,临床前、临床研究已经证实,唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)具有潜在抗肿瘤活性,可改善早期乳腺癌患者的预后。本文就近年ZOL在乳腺癌的辅助治疗中的相关临床试验进行综述,并对其作用机制进行探讨。

收稿日期:2014-01-07;修回日期:2014-02-07

通讯作者:姜达, E-mail:jiangda139@163.com

1 唑来膦酸在乳腺癌辅助治疗中的应用

1.1 唑来膦酸辅助治疗提高乳腺癌患者 BMD 水平

在早期乳腺癌的系统治疗中,辅助治疗(化疗及内分泌治疗)会导致患者 BMD 降低,骨折风险随之增加,尤其是内分泌药物芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs),会进一步降低乳腺癌患者循环雌激素水平,加速骨质丢失^[3]。在一项试验中提到,31%乳腺癌患者在确诊时已处于骨量减少前状态^[4]。这类患者在 AIs 治疗过程中发生骨质疏松和/或骨折的风险大大增加^[5]。目前绝大部分关于 BPs 应用于乳腺癌辅助治疗的临床试验均包含了 BPs 对 BMD 的影响及 BPs 治疗最佳时机的选择。

ZOL 联合辅助化疗对 BMD 的影响在以下试验中进行了验证。101 例绝经前乳腺癌患者随机接受辅助化疗联合 ZOL 或安慰剂治疗(治疗周期共 1 年),随访 12 个月时发现,ZOL 组 BMD 较基线水平保持稳定,而安慰剂组发生 BMD 降低($P<0.0001$)^[6]。在完成治疗 1 年后,ZOL 组 BMD 仍未发生降低,而安慰剂组 BMD 却持续降低($P<0.0001$)^[7]。研究表明绝经前乳腺癌患者在辅助化疗期间会发生 BMD 减低,而且这种减低并不可逆,同期应用 ZOL 可预防 BMD 降低的发生,从而使 BMD 水平维持稳定。

CALGB 79809 试验(Cancer and Leukemia Group B79809)验证了 ZOL 对化疗性卵巢功能衰竭的绝经前乳腺癌患者 BMD 的影响,同时对于应用 ZOL 的时机提出了建议。化疗性卵巢功能衰竭的亚组分析显示($n=150$),初始治疗组(3 个月内开始)BMD 显著性增加(+1.2%),而未接受 ZOL 治疗者 BMD 发生降低(-6.7%)($P<0.001$)^[8]。中位随访 3 年发现,初始治疗组患者持续获益(+1.0%),而延迟应用(1 年后开始)ZOL 组 BMD 发生降低(-0.5%)($P=0.019$)^[8]。这一结果再次证明乳腺癌辅助化疗联合 ZOL 可以预防化疗导致的 BMD 减低,而且早期应用的价值大于延迟应用。此外,ZOL 的疗效并非只局限于用药期间,其改善 BMD 的效果是持久且显著的。

以上试验表明辅助化疗联合 ZOL 治疗可有效提高患者的 BMD,那么对于辅助内分泌治疗的患者,这种获益是否仍旧可得?在 ABCSG-12 试验中,所有患者均进行药物卵巢去势治疗(戈舍瑞林)联合他莫昔芬或阿那曲唑,同期应用或不应用 ZOL,治疗周期共 3 年,404 例患者进入预设骨亚组研究。5 年

随访发现,非 ZOL 组中阿那曲唑组发生 BMD 减低的概率较他莫昔芬组增加了 73%,骨量减少和骨质疏松患者的比例明显增加。对于 ZOL 治疗组,无论是联合阿那曲唑或是他莫昔芬,随访 3 年时 BMD 水平较基线水平持平,随访 5 年时患者 BMD 水平较前增加 0.4%。而对照组在初始治疗 3 年内 BMD 即已减低 11.3%($P<0.0001$),在完成治疗 2 年后这种减低并未缓解^[9]。可见,ZOL 辅助治疗可预防内分泌治疗导致的 BMD 降低,而且疗效持久,在结束内分泌治疗后仍可观察到获益。

值得注意的是,在一项小型试验中,对于未接受 ZOL 治疗的绝经后患者,在辅助治疗开始 1 年内进入绝经期的患者,相较于已经绝经 1 年以上的患者来说,腰椎 BMD 降低更为显著($P=0.021$)^[10]。这一结果得到了大型试验的支持,对于新近绝经进行来曲唑治疗的患者,BMD 降低速率明显高于早已绝经的患者,但是,早期应用 ZOL 可预防此类事件的发生^[4]。在大部分试验中,ZOL 与系统辅助治疗同期应用,在观测点时(一般为 12 个月)可增加腰椎、股骨颈、髌关节的 BMD。即使患者在基线水平时已存在骨量减少或骨质疏松,ZOL 仍可增加 BMD。一些试验在辅助治疗中设置对照组延迟应用 ZOL,直到患者的 BMD T 值降至 -2.0 以下或发生骨折时开始应用 ZOL,这些患者的 BMD 较同步应用 ZOL 组明显降低(+4.3% vs -5.4%, $P<0.0001$)^[11]。

综上所述,早期乳腺癌辅助治疗会导致患者发生 BMD 水平降低,尤其是新近绝经的患者,其 BMD 降低更为显著,而且并不可逆。早期应用 ZOL 不仅可以预防辅助治疗导致的骨质丢失,对于业已存在的骨量减少或骨质疏松,患者仍可从 ZOL 的治疗中获益,而且 ZOL 对 BMD 的改善效果持久。总而言之,所有早期乳腺癌患者,不论绝经状态,不论辅助化疗或是内分泌治疗,均可从 ZOL 辅助治疗中得到关于 BMD 的获益。需要强调的是,ZOL 同步早期应用的疗效优于延迟应用。但是,ZOL 的最佳剂量、给药周期却仍未明确,需要进一步的基础及临床研究来确定。

1.2 唑来膦酸应用于乳腺癌辅助治疗对生存期影响

ZOL 靶向于骨抑制骨质破坏的特性决定了它对 BMD 影响的必然性,那么,ZOL 在越来越多的临床试验中发挥出的抗肿瘤效应,就更值得我们深入思考。作为抗肿瘤研究试验,AZURE 和 ABCSG-12 将

DFS 设为主要研究终点,而在 ZO-FAST 试验中,ZOL 对疾病预后的影响作为次要终点进行了研究^[11-15]。这些试验不仅证实了 ZOL 的抗肿瘤作用,经过进一步探索分析,对明确 ZOL 辅助治疗最佳获益人群有重要指导意义。

ABCSG-12 是第一个观察到 ZOL 辅助治疗可使患者生存获益的临床研究($n=1803$),该试验观察到 ZOL 可降低非骨远处转移、局部及对侧乳腺疾病复发,并使死亡风险呈现降低趋势^[12,13]。随访 48 个月显示,相较于单纯内分泌治疗,ZOL 使疾病进展风险降低 36%($P=0.01$)^[12]。长期随访至 76 个月时,DFS($HR=0.73, P=0.022$)和 OS($HR=0.59, P=0.027$)仍旧持续获益,而且在入组时已 40 岁以上的患者较 40 岁以下的患者获益更多(P 均 <0.05)^[13]。很显然,该试验中所有试验对象均进行卵巢功能抑制治疗。因此,从内分泌学的角度来看,这会让患者达到绝经状态。这也许是患者从 ZOL 辅助治疗中获益的关键因素。

类似的结果在研究同时或延迟接受 ZOL 治疗预防绝经后乳腺癌患者 AIs 治疗导致的骨质流失的临床试验 ZO-FAST^[11]中得到,同时应用 ZOL 可使 DFS 事件发生风险降低 34%($P=0.0375$),而且局部复发及远处转移的发生概率小于延迟组。基于探索性分析研究发现,同时应用 ZOL 可获得 DFS 获益。ZO-FAST 试验的生存获益人群仍旧为绝经后乳腺癌患者。另外一项抗肿瘤研究试验 AZURE($n=3360$)评估 ZOL 在早期乳腺癌患者标准辅助治疗(化疗及内分泌治疗)过程中的抗肿瘤作用。随访 59 个月时,在总人群中并未观察到生存获益^[14]。但是,入组时已绝经 5 年以上的患者($n=1041$)联合 ZOL 辅助治疗可使无侵袭性疾病存活率增加 7.2%($P=0.02$),总生存率亦提高 5.9%($P=0.04$)^[14]。这一结果与 ABCSG-12、ZO-FAST 等的试验结果一致。此外,最近一项关于 ZOL 在早期乳腺癌辅助治疗中对生存期影响的 meta 分析显示^[15],ZOL 辅助治疗可使患者总生存获益($HR=0.81, P=0.007$)。近期,在 2013 年圣安东尼奥乳腺癌讨论会议上,英国谢菲尔德大学的 Robert Coleman 博士发表了一项大型 meta 分析,结果显示绝经后早期乳腺癌女性双膦酸盐辅助治疗可减少骨复发率 34%,乳腺癌死亡风险减少 7%。这一发现可能会改变早期乳腺癌绝经后女性患者的辅助治疗实践。

由此可见,早期乳腺癌患者的确可以从 ZOL 辅助治疗中得到生存获益,其主要受益人群为绝经后

(自然绝经或是人为绝经),或者说是雌激素低水平的患者,而且,对于治疗时机的选择,大部分试验支持同步早期应用。

1.3 唑来膦酸联合新辅助化疗降低肿瘤负荷

ZOL 的早期乳腺癌辅助治疗中的抗肿瘤作用在上述试验中得到论证,那么它是否存在直接的抗肿瘤效应? AZURE 试验新辅助治疗研究组分析显示,ZOL 协同新辅助化疗可有效降低肿瘤负荷。205 例患者随机接受新辅助化疗联合或不联合 ZOL,主要研究终点为手术时残留肿瘤大小(residual invasive tumor size, RITS)。结果显示联合组 RITS 较对照组缩小 11.9mm($P=0.006$),ZOL 降低了手术时的肿瘤负荷。此外,联合组的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率达到对照组的将近 2 倍^[16],这对患者的远期预后具有积极意义,推测 ZOL 可能具有直接的抗肿瘤活性。

另外在一篇文献中提到有关 ZOL 应用于乳腺癌新辅助治疗对 pCR 率影响的试验 JONIE-1 公布了研究结果^[17]。有趣的是,结果显示不仅是绝经后患者在 ZOL 治疗中获益(18.4% vs 5.1%, $P=0.07$),三阴性患者的 pCR 率较对照组增加 23.5%(35.3% vs 11.8%, $P=0.06$)。而在前述试验中,大部分生存获益患者为雌激素受体阳性者,而对于激素受体阴性的人群却未有深入研究。JONIE-1 试验结果并不是偶然,Aft 等^[18]的一项 II 期随机临床试验,入组 119 例早期(II/III 期)接受标准新辅助或辅助化疗乳腺癌患者,联合或不联合 ZOL(共 1 年),主要观察终点为骨髓内播散肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs)含量,DFS 作为第二终点进行研究。结果显示 ZOL 组 DTCs 的检出率低于对照组。有研究显示,早期乳腺癌患者骨髓中 DTCs 数目越多,疾病复发率越高。这一结果说明 ZOL 应用于新辅助治疗也许是通过预防复发转移而改善乳腺癌患者的长期预后。除此之外,雌激素受体阴性患者中治疗组 pCR 率明显高于对照组(29% vs 11%)^[18]。随访 5 年发现,激素受体阴性患者死亡及复发率明显低,而整体人群却无此获益。由此推断,ZOL 新辅助治疗对疾病的长期预后的确是有积极意义的,而且这种获益似乎并不依赖于低雌激素环境,也许是 ZOL 所具有的直接抗肿瘤作用。雌激素受体也许也是 ZOL 发挥作用的重要因素。

2 唑来膦酸抗肿瘤效应机制探讨

ZOL 在乳腺癌的辅助治疗中发挥抗肿瘤作用,其抗肿瘤机制日渐成为人们关注的焦点。肿瘤转移是一个多步骤的复杂过程,包括肿瘤细胞生长、迁移、粘附于细胞外基质、溢出至远处组织、肿瘤血管生成以及免疫逃逸。ZOL 可抑制其中多条途径而发挥抗肿瘤作用。

唑来膦酸的主要分子作用靶点是抑制甲羟戊酸途径中的法呢基焦磷酸合酶(farnesyl diphosphate synthase, FPPS)。有研究发现,焦磷酸合成酶(geranylgeranyl pyrophosphate synthase, GGPPS)是甲羟戊酸途径下游的组成成分,尽管活性较弱,但 ZOL 亦被证实对其有抑制作用。抑制 FPPS 和 GGPPS 可减少翻译后的异戊烯化的 G 蛋白,如 Ras, Rho 和 Rac,这些分子是细胞内信号传导途径的重要组分,在细胞增殖和生存过程中发挥重要作用。经过以上作用,抑制异戊烯化可削弱细胞功能,并诱导细胞凋亡。因此, N-BPs 的抗肿瘤活性的潜在分子作用机制,也许是通过抑制 FPPS,而调节其下游的一些复杂的生化途径而实现的^[19]。临床前模型体系已证明 ZOL 是 N-BPs 中最有效的 FPPS 抑制剂,并在体内外发挥出强大的抗骨吸收活性^[20]。

有关试验表明 ZOL 可抑制血管生成相关因子,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[21]。一项最新的试验表明,乳腺癌化疗联合 ZOL 相较单纯化疗,于治疗第 5d 明显降低 VEGF 水平^[22]。再者,在一项临床前试验中观察到, ZOL 诱导磷酸抗原(phosphoantigen),例如,异戊烯焦磷酸(IPP)和 APPPI 在人体乳腺癌细胞中聚集,这和 $\gamma\delta$ T 细胞诱导的肿瘤细胞死亡相关^[23], $\gamma\delta$ T 细胞可诱发自然杀伤细胞强大的细胞毒作用而对抗肿瘤细胞。由此推断 ZOL 可激活并引导免疫系统靶向杀伤肿瘤细胞。在另一项研究中发现,骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)在骨转移发病机制中起重要作用,可促进乳腺癌细胞进入骨髓。由此形成的骨骼微转移病灶会增加远处转移机会。而 ZOL 可抑制 MSCs 迁移,并降低乳腺癌细胞聚集 MSCs 的能力,从而降低远处转移发生几率,起到抗肿瘤作用^[24]。此外,临床研究数据表明, ZOL 降低早期

乳腺癌患者骨髓内 DTCs 的数量和生存期,早期乳腺癌患者骨髓中 DTCs 数目越多,疾病复发率越高。一项入组 120 例早期乳腺癌的 II 期随机临床试验,所有患者均接受标准新辅助或辅助化疗,联合或不联合 ZOL(共 1 年)。3 个月随访发现,联合 ZOL 治疗组中,骨髓中 DTCs 检出率为 30%,而对照组的检出率为 47% ($P=0.054$)^[25]。由于基线状态下高骨髓 DTCs 预示疾病易于早期复发,降低 DTCs 数目或阻断骨髓中 DTCs 生存可降低疾病复发风险,改善生存期。

3 结 论

ZOL 通过抑制肿瘤血管生成、调节免疫系统杀伤肿瘤细胞、破坏乳腺癌细胞生存环境等途径发挥抗肿瘤作用,预防乳腺癌复发转移。ZOL 抗肿瘤作用的分子基础可能是通过抑制 FPPS 及 GGPPS 而发挥作用。就 ZOL 在早期乳腺癌的临床应用方面来看,辅助治疗会使乳腺癌患者发生 BMD 降低,新近绝经患者降低尤为显著,同期联合 ZOL 治疗可有效预防 BMD 降低。从提高 BMD 的层面来看,不论绝经状态或基线 BMD 水平, ZOL 均可使患者获益。然而其另一方面发挥的抗肿瘤作用,却与此不同。辅助应用 ZOL 治疗获得生存获益的人群为低雌激素水平的乳腺癌患者,也有部分研究表明雌激素受体阴性患者在 ZOL 辅助治疗中获益较大,机体激素水平及激素受体状态也许是影响 ZOL 发挥抗肿瘤作用的关键因素。需要强调的是, ZOL 早期应用的疗效优于延迟应用。但是,这也许只是一方面,是否还存在其他限制因素来确定 ZOL 的最佳获益人群? 雌激素能够推翻 ZOL 在绝经后乳腺癌患者体内观察到的抗肿瘤能力么? ZOL 的最佳剂量和治疗周期亦尚未确定,这些问题需要其他更多的试验来进一步探讨。

参考文献:

- [1] Roodman GD. Mechanisms of disease; mechanisms of bone metastasis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16): 1655-1664.
- [2] Lipton A, Chapman JAW, Demers L, et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer; results of NCIC CTG MA. 14[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(27): 3605-3610.
- [3] Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase

- inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer;practical guidance for prevention and treatment[J]. *Ann Oncol*,2011,22(12):2546–2555.
- [4] 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[J]. *Cancer*,2008,112(5):1001–1010.
 - [5] 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]. *J Clin Oncol*,2008,26(7):1051–1057.
 - [6] Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*,2008,26(29):4739–4745.
 - [7] Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2010,95(2):559–566.
 - [8] Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy:final results from CALGB trial 79809[J]. *Eur J Cancer*,2011,47(5):683–689.
 - [9] Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG):Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer:5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy[J]. *Lancet Oncol*,2008,9(9):840–849.
 - [10] Lee SA, Hwang SH, Ahn SG, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density during aromatase inhibitor treatment of Korean postmenopausal breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2011,130(3):863–870.
 - [11] Coleman R, De Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid(zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole(ZO-FAST study): final 60-month results[J]. *Ann Oncol*,2013,24(2):398–405.
 - [12] Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*,2009,360(7):679–691.
 - [13] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer:62-month follow-up from the ABCSCG-12 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*,2011,12(7):631–641.
 - [14] Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid [J]. *N Engl J Med*,2011,365(15):1396–1405.
 - [15] Valachis A, Polyzos N, Coleman R, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer:a systematic review and meta-analysis[J]. *The Oncologist*,2013,18(4):353–361.
 - [16] Coleman RE, Winter MC, Cameron D, et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response:exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer[J]. *Br J Cancer*,2010,102(7):1099–1105.
 - [17] Charehbili A, Fontein DBY, Kroep JR, et al. Can zoledronic acid be beneficial for promoting tumor response in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy?[J]. *Journal of Clinical Medicine*,2013,2(4):188–200.
 - [18] Aft RL, Naughton M, Trinkaus K, et al. Effect of (Neo) adjuvant zoledronic acid on disease-free and overall survival in clinical stage II/III breast cancer [J]. *Br J Cancer*,2012,107(1):7–11.
 - [19] Hadji P, Coleman R, Gnant M, et al. The impact of menopause on bone, zoledronic acid, and implications for breast cancer growth and metastasis[J]. *Anna Oncol*,2012,23(11):2782–2790.
 - [20] J Roelofs A, Thompson K, H Ebetino F, et al. Bisphosphonates:molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages[J]. *Curr Pharm Des*,2010,16(27):2950–2960.
 - [21] Basso FG, Turrioni AP, Hebling J, et al. Zoledronic acid decreases gene expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor by human epithelial cells [J]. *Br J Oral and Maxillofac Surg*,2013,51(8):971–973.
 - [22] Winter MC, Wilson C, Syddall SP, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without zoledronic acid in early breast cancer-a randomized biomarker pilot study [J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(10):2755–2765.
 - [23] Benzaid I, Mönkkönen H, Stresing V, et al. Zoledronate-induced IPP/AppI(Phosphoantigen) accumulation in human breast cancer cells correlates with Vg9Vd2 T cell-mediated cancer cell death in vitro and in vivo [J]. *Bone*,2010,46:S43.
 - [24] Gallo M, De Luca A, Lamura L, et al. Zoledronic acid blocks the interaction between mesenchymal stem cells and breast cancer cells:implications for adjuvant therapy of breast cancer[J]. *Ann Oncol*,2012,23(3):597–604.
 - [25] Aft R, Naughton M, Trinkaus K, et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer:an open label, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2010,11(5):421–428.