

Piotr Wysocki

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Katedra Biotechnologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Modulatory obrotu kostnego w leczeniu chorych z przerzutami do kości

Modulators of bone turn-over in the treatment of patients with bone metastases

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Oddział Chemioterapii,
Wielkopolskie Centrum Onkologii,
Katedra Biotechnologii Medycznej
Uniwersytet Medyczny
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
e-mail: pwysocki@ump.edu.pl

STRESZCZENIE

Przerzuty w kościach, które są częstym powikłaniem w przebiegu chorób nowotworowych, obserwuje się u około 70% chorych na raka piersi lub gruczołu krokowego. Powikłania kostne (*skeletal-related events*) — złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego oraz konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub radioterapii — będące konsekwencją przerzutów do kości są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i istotnie pogarszają jakość życia chorych. U chorych na raka piersi z przerzutami w kościach wykazano korzyść ze stosowania szeregu bisfosfonianów. Jednak u chorych z przerzutami w kościach w przebiegu raka gruczołu krokowego lub innych nowotworów łitych tylko kwas zoledronowy umożliwił zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kostnych. Denosumab — monoklonalne przeciwciało anty-RANKL — porównywano z kwasem zoledronowym w trzech badaniach klinicznych obejmujących ponad 5 tys. chorych z przerzutami w kościach. W populacji chorych na raka gruczołu krokowego i raka piersi wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka oraz wydłużenie czasu do wystąpienia powikłań kostnych pod wpływem denosumabu. W przypadku przerzutów do kości w przebiegu nowotworów łitych innych niż rak piersi i gruczołu krokowego wykazano porównywalną skuteczność obu badanych leków.

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, denosumab, przerzuty w kościach, powikłania kostne

ABSTRACT

Bone metastases are a frequent complication of cancer, occurring in up to 70% of patients with advanced breast or prostate cancer. Skeletal-related events involving pathological fractures, spinal cord compression and a need for surgery/radiotherapy, which are frequently observed in cancer patients with bone metastases have a detrimental effect on patients' survival and quality of life. Therefore, prevention of skeletal-related events is a crucial element in cancer treatment. The aim of this article was to summarize data on approved bone-modifying agents used for treatment of cancer patients with bone metastases. In breast cancer patients with bone metastases, several bisphosphonates and denosumab demonstrated clinical efficacy, but in the case of bone metastases from prostate cancer or other solid tumors only zoledronic acid and denosumab were clinically active. It is important to mention, that despite their significant clinical efficacy neither bisphosphonates nor denosumab demonstrated any positive impact on survival of patients with bone metastases.

Key words: bisphosphonates, denosumab, bone metastases, breast cancer, prostate cancer

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 2, 76–83
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 2: 76–83

Wstęp

Przerzuty w kościach stanowią częste powikłanie obserwowane u chorych na nowotwory. Stwierdza się je aż u około 70% chorych na raka piersi lub gruczołu krokowego [1]. W przypadku innych nowotworów litych (np. rak płuca, jelita grubego, żołądka, pęcherza moczowego, macicy lub nerki) odsetek chorych z przerzutami w kościach sięga 30%. W momencie ujawnienia się ognisk przerzutowych w obrębie układu kostnego choroba nowotworowa staje się nieuleczalna — tylko około 20% chorych na raka piersi przeżywa 5 lat po rozpoznaniu przerzutów w kościach [2]. W przypadku wielu typów nowotworów leczenie systemowe zwiększa prawdopodobieństwo zmiany charakteru choroby z bezpośrednio zagrażającej życiu w chorobę przewlekłą. Jednak wydłużenie przeżycia ogólnego wiąże się bezpośrednio z wyraźnym wzrostem ryzyka wystąpienia przerzutów w kościach. Powikłania kostne (SRE, *skeletal-related events*) są naturalną konsekwencją przerzutów w kościach i często wiążą się z dramatycznym pogorszeniem jakości życia chorych, jak również stanowią niekorzystny czynnik prognostyczny. Od ponad dwóch dekad w badaniach klinicznych oceniano możliwości zmniejszania ryzyka wystąpienia SRE poprzez zastosowanie leków modulujących obrót kostny. W niniejszym artykule podsumowano dostępne dane dotyczące efektywności klinicznej zarejestrowanych modulatorów obrotu kostnego (bisfosfonianów oraz inhibitora RANKL) u chorych z przerzutami w kościach w przebiegu nowotworów litych.

Mechanizm niszczenia kości przez przerzuty nowotworowe

Przebudowa kości jest procesem fizjologicznym pozwalającym na adaptację struktur kostnych do zmieniających się uwarunkowań statycznych i dynamicznych w obrębie układu szkieletowego w przebiegu życia człowieka. W procesie przebudowy uczestniczy wiele różnych komórek rezydujących w mikrośrodowisku kostnym, jednak główną rolę odgrywają tutaj osteoblasty i osteoklasty [3]. Różnicowanie komórek prekursorowych linii monocytarno-makrofagowej jest kontrolowane przez liczne czynniki endo- i parakrynne, z których najważniejszymi są czynnik stymulujący wzrost kolonii makrofagów (M-CSF, *macrophage colony stimulating factor*) oraz ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik κB (NF- κB) — RANKL (*receptor activator for nuclear factor κB ligand*) [4, 5]. Zróżnicowane i aktywowane osteoklasty po okresie resorpcji tkanki kostnej ulegają apoptozie. Badania nad zjawiskiem przebudowy kości wykazały, że proces ten jest bezpośrednio zależny od interakcji pomiędzy osteoblastami i osteoklastami.

RANKL, członek rodziny czynników martwicy nowotworów, jest produkowany przez osteoblasty i komórki zrębu w wyniku stymulacji tych komórek czynnikami osteotropowymi (parathormon, prostaglandyny oraz 1,25-dihydroksy-witamina D3) [6]. Ligand wiąże się z receptorem RANK na powierzchni prekursorów osteoklastów i wzbudza kaskady transdukcji sygnału związane z kinazami NF- κB i Jun, co prowadzi do ostatecznego zróżnicowania i aktywacji komórek kościogubnych. Przeżycie osteoklastów (średni czas życia — kilka tygodni) jest uwarunkowane ciągłym pobudzaniem receptorów c-fms (M-CSF receptor) oraz RANK [7]. Sygnalizacja związana z czynnikiem RANK jest ściśle kontrolowana przez osteoprotegerynę (OPG) — receptor zmiatający RANKL występujący w normalnych warunkach w szpiku kostnym [8]. Osteoprotegeryna, produkowana przez osteoblasty i komórki zrębu, wiąże RANKL i blokuje interakcję RANK-RANKL, prowadząc do zahamowania destrukcji kości przez osteoklasty. W normalnych warunkach homeostazę w obrębie kości jest osiągana w wyniku zrównoważonego procesów resorpcji starej kości przez osteoklasty i tworzenia nowej tkanki kostnej przez osteoblasty, opartej na równowadze pomiędzy stymulacją (RANKL) i hamowaniem (OPG) osteoklastogenezy.

Zasiedlanie mikrośrodowiska kości przez komórki nowotworowe inicjuje proces destrukcji tkanki kostnej o charakterze osteolitycznym lub osteoblastycznym. Komórkami bezpośrednio odpowiedzialnymi za destrukcję tkanki kostnej są osteoklasty, których aktywacja jest niezbędna w tworzeniu przerzutów osteolitycznych i osteoblastycznych [9]. Komórki nowotworowe wydzielają szereg czynników parakrynnych stymulujących osteoklastogenezę. Czynnik parathormonopodobny (PTHrP), stymulujący ekspresję RANKL i hamujący ekspresję OPG w osteoblastach, jest uznawany za jeden z najważniejszych nowotworowych aktywatorów osteoklastogenezy. Innymi czynnikami biorącymi udział w osteoklastogenezie indukowanej procesem nowotworowym, prowadzącymi do wzrostu produkcji RANKL w osteoblastach są: endotelina-1 (ET-1), interleukina-6, prostaglandyna E2, czynnik martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) oraz M-CSF [9, 10]. Niszczenie tkanki kostnej w miejscu ogniska przerzutowego jest uwarunkowane obecnością różnych czynników wzrostu oraz zwiększeniem stężenia Ca^{2+} w mikrośrodowisku kostnym. Wapń pozakomórkowy oraz inne czynniki — transformujący czynnik wzrostu- β (TGF- β , *transforming growth factor β*), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF, *insulin-like growth factor*), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*), płytkopodobny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) — mogą nasilać wzrost komórek nowotworowych oraz destrukcję kości wokół ogniska przerzutowego (poprzez zwiększenie ekspresji PTHrP). Interakcja pomiędzy komórkami nowotworowymi,

osteoblastami i osteoklastami stanowi swoiste błędne koło, w którym dochodzi do nieustannej i wzajemnej stymulacji komórek warunkujących ciągłą destrukcję kości i rozrost ogniska przerzutowego [9]. Przerwanie błędnego koła może w konsekwencji prowadzić do zahamowania osteoklastogenezy i spowolnienia miejscowej progresji nowotworu.

Powikłania kostne

U chorych z przerzutami do kości stwierdza się wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych (SRE). Komplikacje kliniczne (ból kostny wymagający stosowania opioidów, złamania patologiczne, kompresja rdzenia kręgowego, konieczność przeprowadzenia zabiegów ortopedycznych lub napromieniania oraz hiperkalcemia) uznaje się za SRE. Dokładna definicja powikłań kostnych stanowiących punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających skuteczność modulatorów obrotu kostnego u chorych z przerzutami do kości ewoluowała w ciągu dwóch dekad badań nad tymi lekami. W większości badań opublikowanych w ostatnich 10 latach definicja SRE obejmowała 4 powikłania — złamania patologiczne, kompresję rdzenia kręgowego, konieczność przeprowadzenia zabiegu operacyjnego lub radioterapii. Wystąpienie powikłania kostnego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych z przerzutami w kościach [11–14]. W badaniu populacyjnym obejmującym prawie 36 tys. chorych na raka piersi zarejestrowanych w *Danish National Patient Registry* odsetek przeżyć 5-letnich wynosił > 75% u chorych bez przerzutów w kościach, 8,3% u chorych z przerzutami w kościach bez SRE oraz 2,5% u chorych, u których występowały SRE. Mediana przeżycia chorych na raka piersi z przerzutami w kościach wynosiła 16 i 7 miesięcy, odpowiednio u chorych bez i z SRE [14]. W kolejnym badaniu opartym na rejestrze SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) analizowano populację ponad 98 tys. chorych w wieku ≥ 65 lat. U 7,3% osób, u których wystąpiły przerzuty w kościach, odsetek zdarzeń niepożądanych wynosił 46%. W porównaniu z chorymi bez przerzutów kostnych iloraz ryzyka dla zgonu w przypadku występowania przerzutów w kościach wynosił 4,9 (95% CI 4,7–5,1), a w przypadku współwystępowania SRE — 6,2 (95% CI 5,9–6,5) [12]. Podobnie jak w przypadku raka piersi, wystąpienie SRE u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami w kościach wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia. W populacji ponad 126 tys. chorych na raka gruczołu krokowego w wieku ≥ 65 lat zidentyfikowanych w bazie SEER przerzuty kostne wystąpiły w 7,7% przypadków (1,7% w chwili rozpoznania nowotworu, 5,9% — w przebiegu

obserwacji). Wystąpienie SRE, które obserwowano u 44% chorych z przerzutami w kościach, wiązało się ze znamienym zwiększeniem względnego ryzyka zgonu — HR 10,2 (95% CI 9,8–10,7) i 6,6 (95% CI 6,4–6,9) u chorych z i bez SRE w porównaniu z chorymi, u których przerzuty kostne nie wystąpiły [13]. W retrospektywnej analizie 643 chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami w kościach, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym III fazy porównującym kwas zoledronowy z placebo, również oceniano związek SRE z czasem przeżycia [11]. Odsetek przeżyć 1-roczych u chorych bez SRE (51,3% badanej populacji) był znamienne wyższy niż u chorych, u których występowały pojedyncze (29,8%) lub liczne SRE (22,4%). Mediana przeżycia całkowitego, która dla osób bez SRE wynosiła 338 dni, w przypadku chorych, u których występowały SRE, wynosiła 248 dni [11]. Powikłania kostne wiążą się nie tylko z wyraźnym skróceniem przeżycia, ale równolegle znamienne pogarszają jakość życia chorych. We wcześniej omawianym badaniu obejmującym chorych na raka gruczołu krokowego jakość życia związana ze stanem zdrowia była istotnie gorsza u chorych, u których wystąpiły SRE, w porównaniu z chorymi bez SRE [15].

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany wprowadzono do praktyki klinicznej ponad 40 lat temu. Pierwotnie, w XIX wieku, te proste związki chemiczne wykorzystywano jako substancje odkamieniające przewody nawadniające plantacje pomarańczy. Bisfosfoniany są analogami pirofosforanów, z łatwością integrującymi się z tkanką kostną w miejscach aktywnych metabolicznie. Aktywowane osteoklasty w procesie niszczenia tkanki kostnej wchłaniają bisfosfoniany, które następnie hamują ich aktywność i przeżycie w dwóch mechanizmach zależnych od klasy zastosowanego leku [16, 17]. Bisfosfoniany niezawierające azotu (kłodronian, etidronian, tiludornian) są przekształcane wewnątrzkomórkowo w toksyczne analogi ATP i zaburzać procesy metaboliczne w komórce, indukując apoptozę [18]. Z kolei bisfosfoniany zawierające grupę azotową (np. pamidronian, ibandronian, risendronian, zoledronian) hamują syntezę farnesyli i geranylgeraniolu w szlaku mewalonowym. Brak tych dwóch metabolitów zaburza proces prenylacji białek, który jest niezbędny do aktywacji pewnych kluczowych kinaz białkowych w komórce m.in. RAS, RHO, RAC. Zablokowanie wymienionych szlaków sygnałowych w obrębie komórki kościogubnej indukuje proces apoptozy [17]. W licznych badaniach klinicznych u chorych z przerzutami do kości wykazano wyraźny efekt terapeutyczny bisfosfonianów w odniesieniu do zmniejszania ryzyka wystąpienia powikłań kostnych.

Rak piersi

Bisfosfoniany zmniejszają ryzyko powikłań kostnych u chorych na raka piersi z przerzutami w kościach. W kilku randomizowanych badaniach klinicznych pamidronian w dawce 90 mg *i.v.* podawany co 3–4 tygodnie znacząco zmniejszał częstość występowania SRE w porównaniu z placebo u chorych z przerzutami osteolitycznymi leczonych systemowo (chemio- lub hormonoterapią) [19]. W innym badaniu pamidronian znacząco zmniejszył ogólny odsetek chorych z powikłaniami kostnymi w 24 miesiące w porównaniu z placebo (72% v. 83%) [20]. Czas przeżycia całkowitego (drugorzędowy punkt końcowy) nie różnił się istotnie pomiędzy oboma ramionami badania. Wieloletnia obserwacja chorych uczestniczących w wymienionych badaniach z pamidronianem wykazała, że pamidronian w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył odsetek chorych z SRE (53% v. 68%) i wydłużył czas do pierwszego SRE (12,7 v. 7,0 mies.) [21]. Ibandronian w formie dożylniej i doustnej również porównywano z placebo w populacji chorych na raka piersi z przerzutami w kościach. Obie postacie ibandronianu (50 mg *p.o.* i 6 mg *i.v.*) umożliwiły znacząco wydłużenie czasu do pierwszego SRE i zmniejszyły odsetek chorych, u których w czasie badania wystąpiły SRE [22, 23]. Również kolejny, tym razem nie-azotowy bisfosfonian — kłodronian — w dwóch badaniach klinicznych okazał się aktywny w populacji chorych na raka piersi z przerzutami w kościach. W jednym z tych badań kłodronian w porównaniu z placebo znacząco zmniejszył częstość występowania SRE w odniesieniu do 100 pacjentolat (218,6 v. 304,8), szczególnie w odniesieniu do patologicznych złamań kręgow [24]. W jednoośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym u chorych otrzymujących kłodronian stwierdzano znacząco wydłużony czas do pierwszego SRE oraz mniejszą liczbę powikłań kostnych w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [25].

Badania kliniczne nad kwasem zoledronowym w populacji chorych na raka piersi z przerzutami w kościach porównywały jego aktywność z placebo lub pamidronianem. W jednym z badań u chorych z przynajmniej jedną zmianą osteolityczną zoledronian w porównaniu z placebo znacząco zmniejszał ryzyko SRE (o 39%) oraz populację chorych, u których w ciągu roku wystąpiło SRE (29,8% v. 49,6%), a także wydłużył czas do pierwszego SRE (nie osiągnięto v. 364 dni) [26]. W jednym badaniu obejmującym chorych na raka piersi lub szpiczaka plazmocytozy bezpośrednio porównywano pamidronian i zoledronian [27]. W tym dużym, randomizowanym badaniu III fazy stwierdzono porównywalny efekt obu leków w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SRE i czasu do pierwszego SRE. Analiza podgrup wykazała znacząco wydłużony czas do pierwszego SRE u chorych na raka

piersi leczonych zoledronianem, u których występowała co najmniej jedna zmiana osteolityczna [28].

W metaanalizie biblioteki Cochrane obejmującej 21 randomizowanych badań klinicznych wykazano, że bisfosfoniany znacząco redukowały ryzyko powikłań kostno-szkieletowych o 17% (HR 0,83, 95% CI 0,78–0,89) w porównaniu z placebo lub wyłącznie leczeniem objawowym [29].

Rak gruczołu krokowego

Aktywność kliniczną bisfosfonianów oceniano również u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami w kościach, jednak w tej populacji tylko kwas zoledronowy wykazywał znaczący efekt prewencyjny w odniesieniu do SRE [30–33]. Ogniska przerzutowe w kości w przebiegu raka gruczołu krokowego mają głównie charakter osteoblastyczny. Jak wcześniej wspomniano — zgodnie z teorią błędnego koła — rozwój zmian osteoblastycznych jest zawsze związany ze zwiększeniem aktywności osteoklastów. Z tego powodu nawet w przypadku przerzutów osteoblastycznych można oczekiwać korzyści klinicznej z zastosowania bisfosfonianów. W randomizowanym badaniu III fazy chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (HRPC, *hormone refractory postate cancer*) leczono przez 2 lata kwasem zoledronowym lub podawano placebo. W tym badaniu w ramieniu otrzymującym zoledronian wykazano znacząco zmniejszenie odsetka chorych, u których wystąpił co najmniej jeden SRE (38% v. 49%), oraz wydłużenie czasu do pierwszego SRE (488 v. 321 dni, $p = 0,009$) [31, 32]. W podobnie zaprojektowanym badaniu zastosowanie pamidronianu nie wiązało się z wyraźną korzyścią kliniczną w porównaniu z placebo [33]. W metaanalizie opublikowanej przez bibliotekę Cochrane, obejmującej 10 badań klinicznych oceniających skuteczność bisfosfonianów u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami w kościach wykazano znacząco zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE o 21% [34].

Inne nowotwory łagodne

Spośród różnych bisfosfonianów ocenianych w badaniach klinicznych tylko w przypadku kwasu zoledronowego wykazano wyraźną aktywność kliniczną w populacji chorych z przerzutami do kości w przebiegu innych niż rak piersi i gruczołu krokowego nowotworów łagłych [35–38]. W takiej populacji stosowanie zoledronianu przez 21 miesięcy wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem (39% v. 48%) odsetka chorych z co najmniej jednym SRE (w tym hiperkalcemia) oraz ze zwiększeniem mediany czasu do pierwszego SRE o 81 dni (236 v. 155 dni, $p = 0,009$) [37, 38]. Kłodronian podawany w formie

doustnej w porównaniu z placebo umożliwił jedynie redukcję dawki leków przeciwbólowych [36]. Ibandronian, oceniany w badaniu klinicznym obejmującym wyłącznie chorych na raka jelita grubego z przerzutami w kościach, umożliwił znaczne zmniejszenie odsetka chorych, u których wystąpiły SRE (39% v. 78%), oraz wydłużenie czasu do pierwszego SRE o co najmniej 6 miesięcy (> 279 v. 93 dni, $p = 0,009$) [35].

Bezpieczeństwo stosowania bisfosfonianów

W badaniu klinicznym porównującym kwas zoledronowy i pamidronian u chorych na raka piersi z przerzutami w kościach ponad 60% pacjentów nie ukończyło leczenia [28]. Szczegółowa analiza wykazała, że działania niepożądane były odpowiedzialne tylko za < 10% przypadków przerwania leczenia. Działania niepożądane związane ze stosowaniem bisfosfonianów (najczęściej raportowane: ból kości, nudności, gorączka) były podobne we wszystkich omawianych wcześniej badaniach oceniających te leki. W badaniu nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania kwasu zoledronowego u chorych na raka piersi z przerzutami w kościach najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (22%), ból kości (10%) oraz hipokalcemia (9%) [39]. Uszkodzenie nerek, będące jednym z potencjalnych działań niepożądanych ograniczających stosowanie dożylnych bisfosfonianów, zależy od dawki i czasu podawania leku. Nefrotoksyczność indukowana kwasem zoledronowym wiąże się z ostrą martwicą cewek nerkowych, natomiast pamidronian może powodować ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków [40]. Stosowanie bisfosfonianów u chorych z upośledzoną funkcją nerek może nasilać zaburzenia funkcji tego narządu, prowadząc ostatecznie do jego niewydolności, co uzasadnia konieczność monitorowania stężenia kreatyniny w surowicy chorych przed każdym podaniem leku oraz dostosowywania dawki i ewentualnego przerywania stosowania bisfosfonianów w przypadku narastającej nefrotoksyczności.

Martwica kości szczęki charakteryzująca się długotrwałym (> 8 tygodni) odsłonięciem kości (brak pokrycia błoną śluzową) w obszarze, który nie był wcześniej napromieniany, stanowi kolejne bardzo poważne działanie niepożądane bisfosfonianów. Wystąpienie martwicy dramatycznie pogarsza jakość życia chorych i jest u zdecydowanej większości z nich nieuleczalne. Częstość występowania martwicy kości szczęki u chorych z guzami litymi i przerzutami do kości w trakcie leczenia bisfosfonianami może sięgać nawet 6,5% [41]. W analizie 3 badań klinicznych obejmujących w sumie prawie 6 tys. chorych z przerzutami do kości leczonych kwasem zoledronowym częstość występowania martwicy kości szczęki wynosiła 1,3% [42].

Denosumab

Denosumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG_2), które poprzez wiązanie czynnika RANKL zmniejsza jego biodostępność. Ograniczenie interakcji RANKL-RANK na powierzchni niedojrzałych osteoklastów hamuje ich różnicowanie i aktywność kościogubną. Biodostępność denosumabu podawanego podskórnie wynosi około 64% [43]. Opierając się na pozytywnych wynikach wczesnych badań klinicznych, w badaniu II fazy porównywano denosumab z bisfosfonianami podawanymi dożylnie u chorych z przerzutami w kościach w przebiegu nowotworów litych. U wszystkich osób kwalifikowanych do tego badania stwierdzano podwyższone stężenie markera obrotu kostnego — uNTx (*urinary N-telopeptide*) pomimo wcześniejszego stosowania bisfosfonianów. Podwyższone stężenia markerów obrotu kostnego takich jak uNTx odzwierciedla nasiloną resorpcję kości i stanowi czynnik predykcyjny wystąpienia SRE, progresji choroby w obrębie kości oraz zgonu, niezależnie od rodzaju leczenia czy typu nowotworu [44–46]. W powyższym badaniu chorych losowo przydzielano do 3 ramion — w pierwszym ramieniu chorzy otrzymywali denosumab 180 mg s.c. co 4 tygodnie, w drugim denosumab 180 mg s.c. co 12 tygodni, a w trzecim bisfosfoniany i.v. co 4 tygodnie. Normalizację stężenia uNTx obserwowano znamienne częściej u chorych otrzymujących denosumab niż u osób, u których kontynuowano leczenie bisfosfonianami [47].

Konsekwencją tego badania było rozpoczęcie 3 dużych badań klinicznych III fazy porównujących denosumab z kwasem zoledronowym u chorych z przerzutami do kości w przebiegu nowotworów litych [48–50]. Pierwszorzędowym punktem końcowym wszystkich 3 badań był czas do wystąpienia pierwszego (w trakcie badania) SRE (złamanie patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność radioterapii/zabiegu chirurgicznego), który zgodnie z założeniami statystycznymi nie miał się różnić między oboma ramionami (*non-inferiority test*). Drugorzędowe punkty końcowe to czas do wystąpienia pierwszego SRE (wykazanie wyższości denosumabu) oraz czas do pierwszego i kolejnych SRE.

Denosumab w raku piersi

Do pierwszego z tych badań zakwalifikowano ponad 2 tys. chorych na raka piersi z przerzutami w kościach. Stosowanie denosumabu w dawce 120 mg s.c. co 4 tygodnie wiązało się ze znamennym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z chorymi otrzymującymi kwas zoledronowy w standardowej dawce (HR 0,32, 95% CI 0,71–0,95). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE w ramieniu otrzymującym kwas zoledronowy wynosiła 26,4 miesiąca, natomiast w ramie-

niu z denosumabem nie osiągnięto mediany. Dodatkowo, denosumab znamienne redukował ryzyko wystąpienia kolejnych SRE (HR 0,77, 95% CI 0,66–0,89) [50].

Denosumab w raku gruczołu krokowego

Do drugiego badania zakwalifikowano ponad 1,9 tys. chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Mediana czasu stosowania denosumabu i kwasu zoledronowego wynosiła odpowiednio 11,9 i 10,2 miesiąca. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym znamienne opóźnił względne ryzyko wystąpienia pierwszego SRE (HR 0,82, 95% CI 0,71–0,95). Mediana czasu do pierwszego SRE zwiększyła się o 3,6 miesiąca. Dodatkowo denosumab znamienne zmniejszył względne ryzyko pojawienia się kolejnych SRE (HR 0,82, 95% CI 0,71–0,94) [48].

Denosumab w nowotworach litych innych niż rak piersi i gruczołu krokowego

W trzecim badaniu III fazy oba leki porównywano w populacji prawie 1,8 tys. chorych z przerzutami w kościach w przebiegu innych niż rak piersi i gruczołu krokowego nowotworów litych oraz szpiczaka mnogiego. W badaniu tym nie wykazano znamiennej wyższości denosumabu nad kwasem zoledronowym w odniesieniu do czasu wystąpienia pierwszego w badaniu SRE — mediana wynosiła odpowiednio 20,6 v. 16,3 miesiąca (HR 0,84, 95% CI 0,71–0,98). Również ryzyko względne wystąpienia kolejnych SRE nie różniło się istotnie pomiędzy ramionami (HR 0,90, 95% CI 0,77–1,04) [49]. W analizie podgrup chorych uczestniczących w badaniu wykazano wyraźne różnice we względnym ryzyku wystąpienia SRE pomiędzy denosumabem a kwasem zoledronowym w zależności od typu nowotworu: HR dla niedrobnokomórkowego raka płuca wynosił 0,84 (95% CI 0,64–1,10), dla szpiczaka mnogiego 1,03 (95% CI 0,68–1,57), a dla innych typów nowotworów litych łącznie 0,79 (95% CI 0,62–0,99). We wszystkich wymienionych badaniach III fazy analizowano również występowanie ewentualnych różnic w czasie przeżycia całkowitego i czasie przeżycia wolnego od progresji, jednak w żadnym z nich nie wykazano wyższości jednego z leków w odniesieniu do tych parametrów w ogólnej populacji chorych. W analizie podgrup stwierdzono, że u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujących denosumab względne ryzyko zgonu było mniejsze niż u chorych leczonych zoledronianem (HR 0,79, 95% CI 0,65–0,95), chociaż liczbowa różnica pod względem czasu przeżycia ogólnego nie była znaczna i wynosiła zaledwie niespełna 2 miesiące [49].

Zbiorczą analizę 3 omawianych badań obejmującą łącznie 5724 chorych zaprezentowano podczas 35. kongresu *European Society for Medical Oncology* (ESMO)

w 2010 [51]. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego w trakcie badania SRE była większa u chorych otrzymujących denosumab o 8,2 miesiąca w porównaniu z kwasem zoledronowym (27,6 v. 19,4 mies.), HR = 0,83 (95% CI, 0,76–0,90). U chorych otrzymujących denosumab stwierdzono również znamienne mniej SRE: 1360 v. 1628 (HR 0,82, 95% CI 0,75–0,89).

Bezpieczeństwo stosowania denosumabu

Bardzo ważnym aspektem zbiorczej analizy było podsumowanie profilu bezpieczeństwa denosumabu w relatywnie bardzo dużej grupie chorych. Działania niepożądane (AE, *adverse event*) we wszystkich stopniach nasilenia obserwowano u 96,2% chorych otrzymujących denosumab i u 96,8% otrzymujących kwas zoledronowy. Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3./4. obserwowano odpowiednio u 70,4 i 70,8% chorych. Najczęstszymi AE u osób leczonych denosumabem były, podobne jak w przypadku kwasu zoledronowego — nudności, niedokrwistość, zmęczenie, bóle pleców i zmniejszenie apetytu. Typowa dla bisfosfonianów nefrotoksyczność występowała zdecydowanie rzadziej w przypadku stosowania denosumabu — 4,9% v. 8,5%. W badaniu obejmującym chore na raka piersi niewydolność nerek stwierdzano u 0,2% osób otrzymujących denosumab i 2,5% leczonych kwasem zoledronowym. Analiza zbiorcza wykazała ponadto, że u około 10% chorych przyjmujących bisfosfonian konieczne było co najmniej jednorazowe odroczenie podania leku z powodu podwyższonego stężenia kreatyniny, natomiast żaden z chorych otrzymujących denosumab nie wymagał odstawienia czy redukcji dawki leku badanego. Kolejne AE — reakcje ostrej fazy pojawiające się w ciągu 3 dni po podaniu leku — były rzadsze w grupie chorych stosujących denosumab niż u osób przyjmujących zoledronian — odpowiednio 8,7% v. 20,2%. Zwiększona częstość występowania hipokalcemii u chorych otrzymujących denosumab — 9,6% v. 5,0% — może sugerować potencjalnie wyższą aktywność denosumabu w leczeniu hiperkalcemii. Pomimo odmiennych mechanizmów działania obu klas leków w badaniach klinicznych nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania martwicy kości szczęki, którą rozpoznano u 1,8% chorych leczonych denosumabem i u 1,3% leczonych kwasem zoledronowym. Cechą, wyraźnie odróżniającą denosumab od bisfosfonianów, która ma niebagatelny wpływ na czas trwania AE, jest odwracalny mechanizm działania tego leku. Bisfosfoniany wiążą się z wapniem hydroksyapatytu praktycznie nieodwracalnie — okres połowicznego rozpadu wynosi do 10 lat, natomiast denosumab obecny jest w organizmie tylko przez zdecydowanie krótszy okres ($T_{1/2}$ = 32 dni). W związku z powyższym odstawienie denosumabu w przypadku wystąpienia AE umożliwia znacznie szybsze cofnięcie

się hipokalcemii oraz skrócenie czasu trwania martwicy kości szczęki w porównaniu z chorymi otrzymującymi bisfosfoniany [42].

Podsumowanie

Praktycznie już w momencie zarejestrowania denosumabu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) (2010 r.) został on uwzględniony w rekomendacjach klinicznych dotyczących zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami w kościach. Pomimo wykazanej w badaniach klinicznych znamiennej wyższości denosumabu nad kwasem zoledronowym w przypadku chorych na raka piersi i gruczołu krokowego żadna z rekomendacji nie preferuje jeszcze wyraźnie jednej z grup leków. Wykazanie porównywalnej skuteczności denosumabu i kwasu zoledronowego w populacji chorych z przerzutami w kościach w przebiegu innych nowotworów litych niż rak piersi lub gruczołu krokowego było niewątpliwie zaskoczeniem. Analiza podgrup wykazała jednak, że efekt kliniczny denosumabu może być uwarunkowany określonym typem nowotworu. U chorych na szpiczaka mnogiego, oprócz braku różnic pomiędzy denosumabem a zoledronianem w odniesieniu do występowania SRE, stwierdzono znamienne zwiększone ryzyko zgonu u chorych otrzymujących przeciwciała anti-RANKL. Zarejestrowanie denosumabu wyraźnie rozbudowało arsenał leków stosowanych w celu zapobiegania SRE, jednak nadal pozostaje wiele niewiadomych związanych ze stosowaniem modulatorów obrotu kostnego u chorych z przerzutami do kości. Nie zdefiniowano między innymi optymalnego czasu trwania terapii. W większości badań nad bisfosfonianami u chorych z przerzutami do kości leki te podawano przez okres 2 lat, natomiast w przypadku denosumabu mediana czasu leczenia w badaniach wynosiła 34 miesiące. Dostępne wyniki badań klinicznych nie pozwalają przewidzieć konsekwencji zakończenia terapii po upływie określonego czasu oraz modyfikacji gęstości i intensywności dawki w trakcie leczenia. Kolejną niewiadomą pozostaje rola markerów obrotu kostnego jako czynników warunkujących rozpoczęcie lub przerwanie leczenia oraz jako czynników predykcyjnych odpowiedzi na terapię bisfosfonianami czy denosumabem.

Długotrwałe stosowanie modulatorów obrotu kostnego wiąże się z wyraźnym zwiększeniem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak niewydolność nerek czy martwica kości szczęki. Ze względu na zdecydowanie niższą nefrotoksyczność denosumabu jest aktualnie lekiem z wyboru u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami funkcji nerek.

Z powodu odmiennego mechanizmu działania, porównywalnej lub (w przypadku niektórych typów nowotworów) wyższej niż bisfosfoniany skuteczności,

korzystnego profilu bezpieczeństwa oraz łatwości stosowania (iniekcje podskórne) należy się spodziewać, że lek stanie się lekiem z wyboru w zdefiniowanych populacjach chorych (z rakiem piersi, gruczołu krokowego). Niewątpliwie konieczna będzie wieloletnia obserwacja chorych leczonych denosumabem, aby ostatecznie potwierdzić profil bezpieczeństwa tego leku, którego historia w onkologii jest wielokrotnie krótsza niż bisfosfonianów. Z niecierpliwością oczekuje się wyników nowych badań nad skutecznością denosumabu stosowanego, podobnie jak kwas zoledronowy, w innych sytuacjach klinicznych, takich jak leczenie uzupełniające chorych na raka piersi. Biorąc pod uwagę rolę interakcji RANK-RANKL w biologii procesu nowotworowego (propagacja nowotworowych komórek macierzystych, stymulacja transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej, aktywacja komórek śródbłonna), jest bardzo prawdopodobne, że zastosowanie denosumabu w onkologii nie ograniczy się do zapobiegania powikłaniom kostnym czy osteoporozie indukowanej leczeniem systemowym.

Piśmiennictwo

1. Coleman R.E., Rubens R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br. J. Cancer* 1987; 55: 61–66.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27: 165–176.
3. Crockett J.C., Rogers M.J., Coxon F.P., Hocking L.J., Helfrich M.H. Bone remodelling at a glance. *J. Cell Sci.* 2011; 124: 991–998.
4. Crockett J.C., Mellis D.J., Scott D.I., Helfrich M.H. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos. Int.* 2011; 22: 1–20.
5. Kodama H., Nose M., Niida S., Yamasaki A. Essential role of macrophage colony-stimulating factor in the osteoclast differentiation supported by stromal cells. *J. Exp. Med.* 1991; 173: 1291–1294.
6. Leibbrandt A., Penninger J.M. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1143: 123–150.
7. Arai F., Miyamoto T., Ohneda O. i wsp. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK) receptors. *J. Exp. Med.* 1999; 190: 1741–1754.
8. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. i wsp. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–319.
9. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1655–1664.
10. Guise T.A., Mundy G.R. Cancer and bone. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 18–54.
11. DePuy V., Anstrom K.J., Castel L.D., Schulman K.A., Weinfurt K.P., Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support. Care Cancer* 2007; 15: 869–876.
12. Sathiakumar N., Delzell E., Morrissey M.A. i wsp. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012; 131: 231–238.
13. Sathiakumar N., Delzell E., Morrissey M.A. i wsp. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2011; 14: 177–183.
14. Yong M., Jensen A.Ö., Jacobsen J.B., Nørgaard M., Fryzek J.P., Sørensen H.T. Survival in breast cancer patients with bone me-

- tastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999–2007). *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 129: 495–503.
15. Weinfurt K.P., Li Y., Castel L.D. i wsp. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 579–584.
 16. Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E. i wsp. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1117: 209–257.
 17. Roelofs A.J., Thompson K., Ebetino F.H., Rogers M.J., Coxon F.P. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16: 2950–2960.
 18. Roelofs A.J., Thompson K., Gordon S., Rogers M.J. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6222s–6230s.
 19. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. i wsp. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2038–2044.
 20. Theriault R.L., Lipton A., Hortobagyi G.N. i wsp. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 846–854.
 21. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. i wsp. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082–1090.
 22. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. i wsp. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1399–405.
 23. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M. i wsp. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1133–1137.
 24. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A., McCloskey E., Hanson J., Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 59–65.
 25. Kristensen B., Ejlersen B., Groenvold M., Hein S., Loft H., Mouridsen H.T. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 67–74.
 26. Kohno N., Aogi K., Minami H. i wsp. 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.
 27. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
 28. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan W. Jr. i wsp. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36–43.
 29. Pavlakis N., Schmidt R., Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005: CD003474.
 30. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Mason M.D. i wsp. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 1300–1311.
 31. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 1458–1468.
 32. Saad F., Gleason D.M., Murray R. i wsp. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 879–882.
 33. Small E.J., Smith M.R., Seaman J.J., Petrone S., Kowalski M.O. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4277–4284.
 34. Yuen K.K., Shelley M., Sze W.M., Wilt T., Mason M.D. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006: CD006250.
 35. Heras P., Karagiannis S., Kritikos K., Hatzopoulos A., Mitsibounas D. Ibandronate is effective in preventing skeletal events in patients with bone metastases from colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 2007; 16: 539–542.
 36. Piga A., Bracci R., Ferretti B. i wsp. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1998; 17: 213–217.
 37. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian N.S. i wsp. 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.
 38. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian S. i wsp. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial — the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3150–3157.
 39. Carteni G., Bordonaro R., Giotta F. i wsp. Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial. *Oncologist* 2006; 11: 841–848.
 40. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008; 74: 1385–1393.
 41. Bamias A., Kastritis E., Bamia C. i wsp. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8580–8587.
 42. Saad F., Brown J.E., Van Poznak C. i wsp. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 1341–1347.
 43. Sutjandra L., Rodriguez R.D., Doshi S. i wsp. **Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis.** *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 793–807.
 44. Brown J.E., Cook R.J., Major P. i wsp. 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.
 45. Brown J.E., Thomson C.S., Ellis S.P., Gutcher S.A., Purohit O.P., Coleman R.E. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 2031–2037.
 46. Coleman R.E., Major P., Lipton A. i wsp. 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.
 47. Fizazi K., Lipton A., Mariette X. i wsp. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1564–1571.
 48. Fizazi K., Carducci M., Smith M. i wsp. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822.
 49. Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. i wsp. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1125–1132.
 50. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. i wsp. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5132–5139.
 51. Lipton A., Siena S., Rader M. Comparison of denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials. The 35th ESMO Congress 2010; Milan, Italy; 2010, p. abstr 1249P.