

Таргетный подход в лечении патологии костной системы

М.Б. Стенина, А.Д. Петрова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Марина Борисовна Стенина mstenina@mail.ru

Поддержание нормального состояния костной системы у онкологических больных – важная задача практической онкологии, так как осложнения, связанные с патологией скелета, существенно ухудшают качество жизни пациентов, повышают стоимость лечения и могут влиять на продолжительность жизни больных. Профилактика костных осложнений должна осуществляться не только у пациентов с метастатическим поражением скелета, но и у здоровых лиц, излеченных от рака, у которых может иметь место выраженное снижение плотности костной ткани (остеопороз) как осложнение противоопухолевой терапии. Наряду с хорошо известными и традиционно используемыми в этой ситуации бисфосфонатами сегодня появились препараты таргетной направленности (деносуаб), позволяющие эффективно контролировать состояние костной системы и проводить профилактику осложнений остеопороза и метастатического поражения скелета.

Ключевые слова: остеобласты, остеокласты, костный обмен, костные метастазы, остеопороз, деносуаб

Target approach to treating osseous system pathology

M.B. Stenina, A.D. Petrova

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

To maintain the normal status of the osseous system in cancer patients is an important task of practical oncology as the complications associated with skeletal pathology substantially worsen quality of life in the patients, increase the cost of treatment, and can affect their lifespan. Osseous complications must be prevented not only in patients with skeletal metastatic lesion, but also in healthy individuals cured from cancer, who may have a significant reduction in bone density (osteoporosis) as a complication due to antitumor therapy. Along with bisphosphonates that are well-known and traditionally used in this situation, there have today been target drugs (denosumab) that can be effective in monitoring the osseous system and preventing the complications of osteoporosis and skeletal metastatic lesion.

Key words: osteoblasts, osteoclasts, bone metabolism, bone metastases, osteoporosis, denosumab

Скелет является третьей по частоте локализацией метастатического поражения после легких и печени. Среди солидных опухолей, часто метастазирующих в кости, 1-е место занимают рак молочной (РМЖ) и рак предстательной (РПЖ) желез, поражение костей при которых отмечают примерно у 65–75% больных. Наличие костных метастазов приводит к существенному ухудшению качества жизни пациентов за счет развития у них различных осложнений (болевого синдрома, патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия), в связи с чем нередко возникает угроза жизни больных и значительно возрастает стоимость лечения. В основе успешного лечения костных метастазов, наряду с эффективной противоопухолевой терапией, лежит одновременное использование различных поддерживающих средств (лучевая – ЛТ – и радионуклидная терапия, паллиативные хирургические вмешательства, бисфосфонаты), которые позволяют осуществлять профилактику осложнений костного метастазирования, значитель-

но уменьшают симптомы, обусловленные наличием костных метастазов, поддерживают хорошее качество жизни пациентов в течение длительного периода [1]. Еще один аспект здоровья костной системы у онкологических больных – проблема остеопороза, развитию которого может способствовать применение некоторых видов противоопухолевого лечения (подавление функции яичников у женщин и яичек у мужчин, длительный прием ингибиторов ароматазы). Основными средствами, используемыми на сегодняшний день для борьбы с остеопорозом, являются бисфосфонаты. Проблема сохранения «костного здоровья» и хорошего качества жизни становится в последнее время особенно актуальной в связи с постепенным увеличением выживаемости онкологических больных.

В норме костная ткань взрослого человека постоянно обновляется благодаря скоординированной деятельности остеокластов и остеобластов, взаимодействующих на трабекулярной поверхности и в гаверсово-вой системе. Остеокласты происходят из моноцитарно-

макрофагальных клеток-предшественниц, которые дифференцируются в неактивные остеокласты. Активированные остеокласты подвергают костную ткань резорбции и, в конечном счете, апоптозу. Активация и функционирование остеокластов происходит под действием местно-продуцируемых цитокинов и системных гормонов. Костное микроокружение играет ключевую роль в образовании остеокластов путем выработки стромальными клетками или остеобластами продукции макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) и лиганда рецепторного белка RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) – RANK-L [2]. RANK-L является представителем семейства туморонекротических факторов (ТНФ), экспрессируется на поверхности остеобластов и стромальных клеток и высвобождается активированными Т-клетками. Большинство остеотропных факторов, таких как паратиреоидный гормон (ПТГ), 1,25-дигидроксивитамин D₃ и простагландины, индуцируют образование остеокластов именно путем повышения экспрессии RANK-L на поверхности костномозговых стромальных клеток, а не за счет прямого стимулирующего воздействия на клетки-предшественницы остеокластов. Именно RANK-L связывается с RANK на поверхности клетки-предшественницы остеокласта и стимулирует ее превращение в остеокласт. В противовес деструктивному влиянию комплекса RANK/RANK-L действует остеопротегерин (ОПГ), являющийся своеобразной ловушкой для RANK-L. При связывании с RANK-L ОПГ подавляет образование и функциональную активность остеокластов и таким образом препятствует резорбции кости и появлению метастазов. Соотношение RANK-L и ОПГ оказывает влияние на образование и активность остеокластов.

RANK-L – потенциальный индуктор образования остеокластов. Остеотропные факторы (1,25-дигидровитамин D₃, ПТГ, простагландин E₂ – ПГ-E₂ и интерлейкин-1 – ИЛ-1) индуцируют образование остеокластов посредством влияния на экспрессию RANK на поверхности костномозговых стромальных клеток и незрелых остеобластов. RANK-L связывается со своим рецептором RANK на поверхности клетки-предшественницы остеокласта и с помощью нуклеарного фактора κ B (НФ- κ B) и Jun-N-терминальной киназы (JNK) индуцирует образование остеокластов и поддерживает их жизнедеятельность. В дополнение RANK-ложный рецептор ОПГ также связывается с RANK-L. В растворимой форме RANK-L может присутствовать в очагах воспаления. Соотношение RANK-L и ОПГ определяет скорость остеокластогенеза (рис. 1) [2].

Развитие остеолитических метастазов в большей степени является следствием разрушительной деятельности остеокластов, нежели самих опухолевых клеток. Между тем, именно опухолевые клетки продуцируют

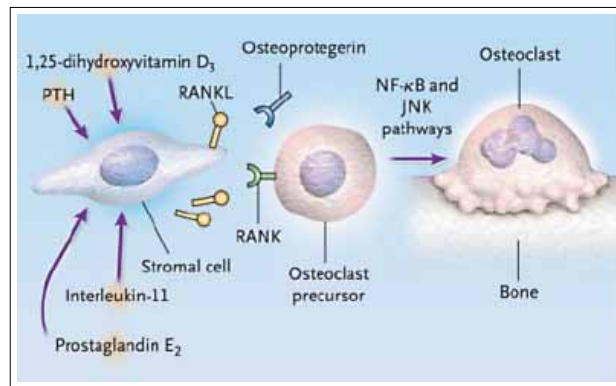


Рис. 1. Роль RANK-L в образовании остеокластов [2]

вещества, стимулирующие активность остеокластов.

Опухолевые клетки, в частности клетки РМЖ, секретируют пептид, связанный с ПТГ и являющийся первичным стимулятором остеокластогенеза, и другие вещества, также стимулирующие остеокластогенез (ИЛ-6, ПГ-E₂, ТНФ, М-КСФ). Эти факторы повышают экспрессию RANK-L, воздействующего на клетки-предшественницы остеокластов и стимулирующего их созревание и резорбцию кости. Процесс костной резорбции способствует высвобождению таких факторов, как трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), тромбоцитарный фактор роста (ТцФР), костные морфогенетические протеины (КМП), повышающих выработку продукции ПТГ опухолевыми клетками, а также других факторов опухолевого роста (рис. 2). Симбиотические взаимоотношения между костной деструкцией и опухолевым ростом в дальнейшем поддерживают эти процессы. Таким образом, порочный круг замыкается [2].

Расшифровка ключевой роли RANK-L в процессах костной деструкции позволила использовать этот белок в качестве мишени при создании препаратов соответствующей направленности. Одним из таких

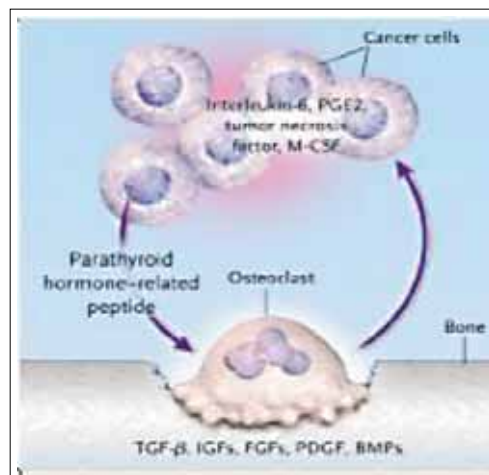


Рис. 2. Жизненный цикл остеолитического метастаза [2]

препаратов стал AMG-0007 — рекомбинантная форма человеческого ОПГ, продуцируемого клетками молочной железы. По своему супрессивному действию в отношении маркеров костной резорбции он сопоставим с памидронатом, но, к сожалению, клинические исследования по изучению AMG-0007 были прекращены, поскольку стало известно, что в организме человека против него вырабатываются антитела, нейтрализующие эффект при последующих введениях [3].

Другим препаратом данной группы является AMG-162 (деносуаб), представляющий полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом ($K_d=3 \times 10M$) и специфичностью к RANK-L, которое может связывать и нейтрализовать активность RANK-L человека подобно действию природного ОПГ и его генно-инженерных форм. Таким образом, AMG-162 подавляет функциональную активность остеокластов и ингибирует процесс резорбции кости (рис. 3).

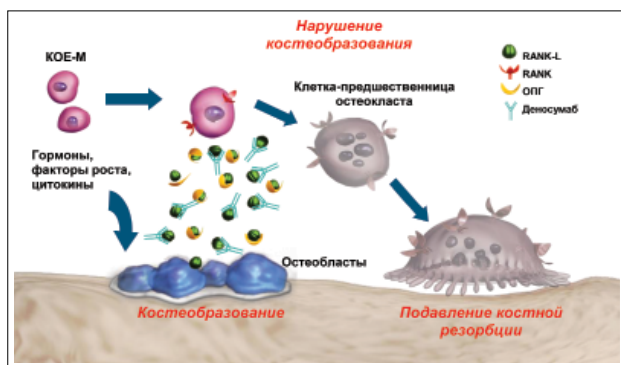


Рис. 3. Механизм действия деносуаба (КОЕ-М — макрофагальная колониобразующая единица) [4]

В настоящее время эффективность применения деносуаба изучена как у больных с костными метастазами злокачественных новообразований, так и у здоровых лиц в качестве средства профилактики остеопороза (см. таблицу).

В рандомизированном исследовании А. Lipton и соавт. [6] были изучены различные дозы и режимы введения деносуаба: каждые 4 нед (30, 120 и 180 мг подкожно — п/к) и каждые 12 нед (60 и 180 мг п/к) — в сравнении с внутривенным (в/в) введением бисфосфонатов каждые 4 нед. В исследовании приняли участие 255 больных РМЖ, имевших метастазы в костях и ранее не получавших бисфосфонатов. Основной целью исследования была оценка степени снижения маркера костной резорбции N-телопептида к 13-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем, дополнительными — оценка доли пациенток, у которых наблюдалось снижение N-телопептида $\geq 65\%$ от исходного уровня, и определение медианы времени до снижения этого показателя, а также оценка доли больных, у которых в ходе проведения исследования

Эффективность деносуаба в сравнении с эффективностью плацебо и бисфосфонатов у онкологических больных [5]

Дизайн исследования	Группа больных	Результаты
Рандомизированное III фазы; деносуаб против плацебо	Больные РМЖ, получавшие ингибиторы ароматазы адьювантно	Увеличение минеральной плотности костной ткани в группе деносуаба
Рандомизированное II фазы; сравнение 5 режимов дозирования деносуаба против бисфосфонатов	Больные местнораспространенным РМЖ	Снижение уровня N-телопептида $>65\%$ от исходного уровня в группе деносуаба
Рандомизированное III фазы; деносуаб против золедроновой кислоты	Больные распространенным РМЖ с метастазами в костях	Увеличение времени до первого ССКС на 18% в группе деносуаба (ОР 0,82; $p < 0,0001$)
	Больные РМЖ, получавшие андрогены	Повышение минеральной плотности костной ткани в группе деносуаба через 24 мес лечения
Рандомизированное II фазы; деносуаб против пролонгированных бисфосфонатов	Больные распространенным РМЖ с уровнем N-телопептида в моче > 50 нмоль/л	Снижение уровня N-телопептида в моче < 50 нмоль/л у 71% больных в группе деносуаба по сравнению с 29% в группе бисфосфонатов ($p < 0,001$)
Рандомизированное, двойное слепое III фазы; деносуаб против золедроновой кислоты	Распространенный рак (за исключением РМЖ и РПЖ) или множественная миелома у больных, не получавших в/в бисфосфонаты	Увеличение времени до первого ССКС (ОР 0,84; $p=0,0007$)

Примечание. ССКС — событие, связанное с костной системой, ОР — отношение рисков, в/в — внутривенно.

возникло по крайней мере одно нежелательное явление, связанное с наличием патологии скелета (перелом, необходимость в хирургическом лечении или ЛТ по поводу костных метастазов, компрессия спинного мозга). К 13-й неделе исследования медиана снижения уровня N-телопептида по сравнению с исходным составила 71% в группе деносуаба (все режимы) и 29% — в группе в/в введения бисфосфонатов. Снижение уровня N-телопептида $\geq 65\%$ в группе деносуаба было зафиксировано в 74%, а в группе в/в введения бисфосфонатов — в 63% случаев. Медиана времени до снижения уровня N-телопептида $\geq 65\%$ по сравнению с исходным значением составила 13 (95% доверитель-

ный интервал — ДИ 10–29) дней в группе деносуаба и 29 (95% ДИ 9–86) — в группе в/в введения бисфосфонатов. Нежелательные явления, связанные с наличием патологии скелета, были зарегистрированы у 9% (20 из 211) больных в группе деносуаба и 16% (7 из 43) — в группе в/в введения бисфосфонатов. Режим введения деносуаба 1 раз в 4 нед оказался более эффективным в отношении снижения уровня N-телопептида по сравнению с режимом использования препарата 1 раз в 12 нед, причем оптимальной в данном исследовании была доза 120 мг 1 раз в 4 нед, обеспечивавшая наиболее выраженное снижение N-телопептида к 13-й неделе исследования. Что касается токсичности, можно отметить, что в целом серьезных или фатальных побочных эффектов, связанных с введением деносуаба, зарегистрировано не было. В общей сложности побочные эффекты, вызванные лечением, возникли у 19% больных в группе деносуаба и 30% — в группе в/в введения бисфосфонатов. Среди побочных эффектов, встречавшихся в группах деносуаба (все режимы) и в/в введения бисфосфонатов, были отмечены пирексия (у 6 и 23% больных), артралгии (9 и 21%), астения (13 и 21%), боли в костях (11 и 19%), головные боли (11 и 16%), рвота (15 и 16%), запоры (11 и 14%), кашель (7 и 14%), диарея (12 и 14%), миалгии (3 и 14%), боли в конечностях (8 и 14%), тошнота (18 и 14%) и слабость (11 и 9%). Эпизодов развития остеонекроза челюсти в данном исследовании не зарегистрировано. Авторы полагают, что деносуаб продемонстрировал сходные с в/в введением бисфосфонатов возможности подавления костной резорбции и снижения риска развития нежелательных явлений, связанных с наличием патологии скелета, при сопоставимом спектре токсичности [6].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы с участием 2046 больных РМЖ, имевших метастазы в костях и не получавших ранее в/в или перорально лекарственных форм бисфосфонатов, проведено сравнение эффективности деносуаба и золедроновой кислоты. Каждые 4 нед больные получали либо п/к инъекцию деносуаба в дозе 120 мг и в/в инфузию соответствующего золедроновой кислоте плацебо ($n=1026$), либо п/к инъекцию соответствующего деносуабу плацебо и в/в инфузию золедроновой кислоты в дозе 4 мг ($n=1020$). Время наблюдения за больными после завершения исследования составило 2 года. Все они ежедневно дополнительно принимали препараты кальция и витамин D. Первичной целью исследования было подтвердить тот факт, что деносуаб не уступает золедроновой кислоте по влиянию на такой показатель, как ССКС. Вторичные цели: 1) установить, превосходит ли деносуаб золедроновую кислоту по влиянию на время до развития первого ССКС; 2) превосходит ли деносуаб золедроновую кислоту по влиянию на время до появления первого и

последующих ССКС (анализ множественных событий); 3) провести сравнительную оценку безопасности и переносимости деносуаба и золедроновой кислоты. Выявлено, что по частоте и времени до возникновения первого ССКС, а также времени до появления болевого синдрома деносуаб существенно превосходил золедроновую кислоту ($p=0,01$; 0,004 и 0,009 соответственно). Переносимость деносуаба в целом была хорошей. Частота развития остеонекроза нижней челюсти составила 2 и 1,4% в группах деносуаба и золедроновой кислоты соответственно. Аллергические реакции, а также эпизоды нефротоксичности в группе деносуаба встречались гораздо реже [7, 8].

Также доказана эффективность применения деносуаба в качестве средства профилактики возникновения остеопороза и связанных с ним осложнений. В небольшом рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы приняли участие 252 больные РМЖ, находившиеся в периоде менопаузы, которые в качестве адьювантной терапии получали лечение ингибиторами ароматазы [9]. Как известно, эта категория больных характеризуется повышенным риском развития остеопороза и связанных с ним переломов. Одним из основных условий включения пациенток в данное исследование было наличие исходных признаков остеопении (от -1 до -2,5 по Т-шкале), но не остеопороза (<-2,5 по Т-шкале). В исследование также не входили больные с наличием переломов позвоночника в анамнезе и лица, получающие другую противоопухолевую терапию, кроме ингибиторов ароматазы. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы деносуаба ($n=127$) и плацебо ($n=125$). Деносуаб вводили п/к по 60 мг каждые 6 мес, во время исследования все пациентки принимали препараты кальция (1 г/сут) и витамин D (≥ 400 МЕ/сут). Продолжительность исследования составила 2 года, основной целью его была оценка в динамике минеральной плотности костной ткани, которая проводилась с помощью двойной R-логической абсорбциометрии (DXA). Подгрупповой анализ через 12 и 24 мес проводили в зависимости от типа ингибиторов ароматазы (стероидные против нестероидных) и продолжительности их приема (≤ 6 мес против > 6 мес), предшествующего лечения тамоксифеном (проводилось против не проводилось), возраста (<65 лет против ≥ 65 лет), срока менопаузы (≤ 5 лет против > 5 лет), исходных индекса массы тела (<25 кг/м² против ≥ 25 кг/м²) и показателя Т-шкалы (≤ -1 против > -1). Во всех изученных клинических подгруппах через 12 и 24 мес лечения минеральная плотность практически всех оценивавшихся зон скелета была выше у пациентов, получавших деносуаб: на 5,5% — через 12 мес ($p < 0,0001$) и на 7,5% — через 24 мес ($p < 0,0001$). Уровень маркеров костной резорбции (N-телопептид в моче) в группе больных, получавших деносуаб, был значительно снижен ($p < 0,0001$) уже

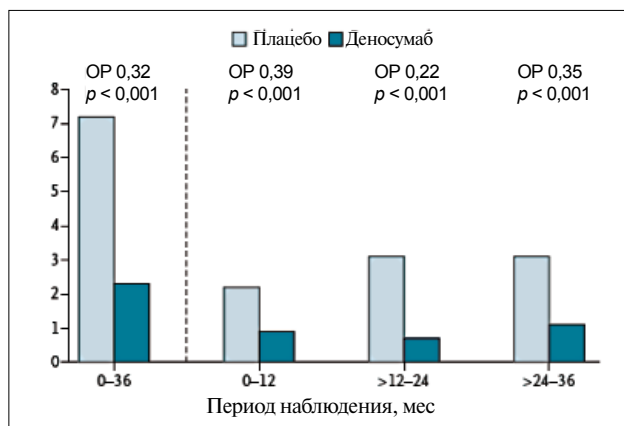


Рис. 4. Частота возникновения новых случаев вертебральных переломов в исследовании FREEDOM

после первого месяца лечения. На протяжении всего периода исследования не зафиксировано ни одного случая вертебрального перелома, а число случаев неverteбральных переломов было одинаковым (по 6% в каждой группе). У 4 пациенток в группе деносуаба и у 3 – в группе плацебо отмечено прогрессирование заболевания. Возникновение серьезных нежелательных явлений имело место у 15% пациенток группы деносуаба и 9% – группы плацебо; наиболее распространены были инфекции, потребовавшие госпитализации (2 и 1% соответственно). Среди частых нежелательных явлений также можно отметить артралгии, боли в конечностях, костные боли, усталость [9].

В крупном рандомизированном исследовании FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis event 6 Months), посвященном изучению эффективности использования деносуаба в профилактике развития осложнений остеопороза, были обобщены результаты лечения 7868 женщин в возрасте от 60 до 90 лет с признаками наличия у них остеопороза, т.е. с исходными значениями минеральной плотности костной ткани по T-шкале в поясничном отделе позвоночника и бедре <-2,5, но >-4. Участницы исследования были рандомизированы в группы деносуаба (60 мг каждые 6 мес) или плацебо (контрольная группа). Лечение продолжалось в течение 36 мес. Первичной целью исследования была оценка частоты возникновения эпизодов новых вертебральных переломов; вторичной – оценка частоты развития неverteбральных переломов, в том числе переломов бедра. Частота возникновения повторных вертебральных переломов, наличие которых было подтверждено радиографически, в группе деносуаба была значительно ниже по сравнению с таковой в группе контроля (2,3% против 7,2%; OR 0,32; 95% ДИ 0,26–0,41; p < 0,001), снижение степени риска составило 68% (рис. 4).

Применение деносуаба также способствовало сокращению частоты случаев развития переломов бе-

дра (0,7% против 1,2%; OR 0,60; 95% ДИ 0,37–0,97; p=0,04); снижение риска составило 40%. Общая частота возникновения неverteбральных переломов составила 6,5% в группе деносуаба и 8% – в группе плацебо (OR 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; p=0,01), снижение риска – 20%. В группе деносуаба не отмечено повышения риска возникновения злокачественных опухолевых заболеваний, инфекций, кардиоваскулярных расстройств, увеличения сроков консолидации переломов, частоты развития гипокальциемии и эпизодов остеонекроза челюсти, а также осложнений в месте инъекции. Авторы сделали вывод о том, что применение деносуаба дважды в год в течение 3 лет способствует уменьшению риска возникновения вертебральных и неverteбральных переломов, в том числе переломов бедра у женщин, страдающих остеопорозом [10].

В рандомизированном двойном слепом исследовании HALT (Hormone Ablation bone Loss Trial) приняли участие мужчины (n=1468), страдающие РПЖ и получающие андрогенную депривацию (двусторонняя орхиэктомия или аналоги лутеинизирующего гормона рилизинг-гормона). Участники исследования были рандомизированы в 2 группы (n=734 в каждой) – группу деносуаба (60 мг п/к каждые 6 мес) и группу плацебо. Основная цель исследования – оценка изменений минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника через 24 мес лечения. Второстепенными целями были оценка минеральной плотности костной ткани шейки бедра и бедренной кости через 24 мес, а во всех 3 зонах – через 36 мес лечения, а также оценка частоты возникновения повторных вертебральных переломов [11]. Через 24 мес лечения минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника в группе деносуаба увеличилась на 5,6%, в то время как в группе плацебо этот показатель снизился на 1% (p < 0,001). Существенные различия в показателях минеральной плотности наблюдались уже через 1 мес и сохранялись на протяжении всех 36 мес лечения. Введение деносуаба ассоциировалось также с существенным увеличением минеральной плотности костной ткани всей бедренной кости и шейки бедра, а также дистальной трети лучевой кости при всех сроках оценки. Среди больных, получавших деносуаб, частота возникновения новых случаев вертебральных переломов по прошествии 36 мес лечения была более низкой по сравнению с таковой в группе плацебо (1,5% против 3,9%; OR 0,38; 95% ДИ 0,19–0,78; p=0,006). Частота развития и спектр побочных реакций существенно не различались (рис. 5). Авторами исследования был сделан вывод о способности деносуаба повышать минеральную плотность костной ткани и снижать частоту развития новых случаев вертебральных переломов у больных РПЖ, получающих андрогенную депривацию [11].

На основании результатов исследований FREEDOM и HALT деносуаб практически одновре-

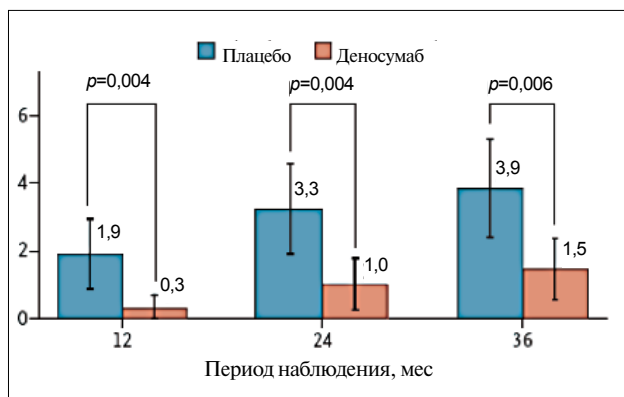


Рис. 5. Частота возникновения новых случаев вертебральных переломов в исследовании HALT

менно был одобрен к применению в Европе и США как средство лечения остеопороза и профилактики развития связанных с ним костных осложнений. В странах Европейского союза деносуаб был одобрен к использованию 28 мая 2010 г. на основании исследования HALT в качестве средства для лечения остеопороза у женщин в менопаузе, а также у мужчин, страдающих неметастатическим РПЖ и получающих гормоноаблативную терапию. Несколькими днями позднее — 1 июня 2010 г. на основании исследования FREEDOM FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) одобрило применение ингибитора RANK-L деносуаба (Prolia®) в качестве средства лечения остеопороза у женщин, достигших менопаузы и

входящих в группу повышенного риска возникновения переломов.

Помимо деносуаба в числе новых антирезорбтивных препаратов оценивается эффективность ряда других лекарственных средств, в частности селективного ингибитора катепсина К (оданасатиб) [12], ингибиторов с-Srts (дазатиниб, босутиниб и др.), ингибиторов $\alpha\beta 3$ -интегринов [13, 14]. Все они прямо или косвенно способствуют подавлению функциональной активности остеокластов. В качестве возможных мишеней рассматриваются хлористые каналы остеокластов, H-ATФазы вакуолей. Перспективным представляется создание лекарственных препаратов, способных оказывать воздействие на остеобласты.

Создание и внедрение в клиническую практику большого числа новых высокоэффективных методов лечения злокачественных опухолей позволило существенно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, в том числе и пациентов с диссеминированным процессом. Нормальное функционирование костной системы является неотъемлемой частью хорошего качества жизни онкологических больных и должно находиться под тщательным контролем. Крайне актуальными проблемами остаются совершенствование методов коррекции различных патологических состояний костной системы и профилактика развития осложнений. Появление группы препаратов, обладающих принципиально иными таргетными механизмами действия, может дать дополнительные возможности решения проблем, связанных с патологией скелета.

ЛИТЕРАТУРА

- Hortobagyi G.N. Systemic therapy for bone metastasis: past, present and future. Educational Book Articles. ASCO, 2010; p. 3–7.
- Roodman G.D. Mechanisms of disease: mechanisms of bone metastasis. *New Engl J Med* 2004;16:1655–64.
- Body J.J., Greipp P., Coleman R.E. et al. A phase I study of AMG-007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer* 2003;97(Suppl):887–92.
- Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. et al. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–42.
- George S., Brenner A., Sarantopoulos J. et al. RANK Ligand: effects of inhibition. *Curr Oncol Rep* 2010;12:80–6.
- Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:4431–7.
- Stopeck A., De Boer R., Fujiwara Y. et al. A comparison of denosumab versus zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases [abstract 22]. *Cancer Res* 2009;69 (Suppl 1):490.
- Lipton A., Stopeck A., von Moos R.A. Meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. *J Clin Oncol* 2010;28 (Suppl):15. Abstr 9015.
- Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R. et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875–82.
- Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2009;361:756–65.
- Smith M.R., Egerdie B., Toriz N.H. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New Engl J Med* 2009;361:745–55.
- Gauthier J.Y., Chauret N., Cromlish W. et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Letters* 2008;18:923–8.
- Harms J.F., Welch D.R., Samant R.S. et al. A small molecule antagonist of the alpha (v) beta-3 integrin suppresses MDA-MB-435 skeletal metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2004;21:119–28.
- Murphy M.G., Cerchio K., Stoch S.A. et al. Effect of L-000845704, an alpha-V-beta-3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2022–8.