

## Современные подходы к терапии осложнений костных метастазов при раке молочной железы

Л.Г. Жукова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Людмила Григорьевна Жукова zhukova.lyudmila@rambler.ru

При раке молочной железы метастазы в кости выявляются более чем у 60 % больных. Осложнения, связанные с костными метастазами (ОКМ) (хроническая боль, иммобилизация и нарушение тазовых функций вследствие компрессии спинного мозга), значительно ухудшают качество жизни больных. Использование внутривенных форм бисфосфонатов (золедроновой кислоты, памидроната, ибандроната и клодроната) позволило снизить риск развития ОКМ на 16–40 % и увеличить время до развития первого скелетного осложнения до 12–13 мес. Однако, несмотря на явную клиническую эффективность бисфосфонатов, очевидно, что только часть ОКМ может быть предотвращена благодаря их использованию. Деносумаб — полностью гуманизированное моноклональное антитело к RANKL — подавляет образование и функциональную активность остеокластов, ингибируя, таким образом, процесс резорбции кости.

Результаты регистрационного исследования показали, что деносумаб не только не уступает по эффективности золедроновой кислоте, но и позволяет снизить риск развития и достоверно отсрочить время наступления первого и последующих скелетных осложнений, в том числе необходимости в проведении лучевой терапии, развития гиперкальциемии и патологических переломов. Деносумаб является эффективным хорошо переносимым препаратом, позволяющим увеличить шанс на предотвращение ОКМ при раке молочной железы.

**Ключевые слова:** деносумаб, осложнения костных метастазов, рак молочной железы

### Current approaches to therapy for complications of bone metastases from breast cancer

L.G. Zhukova

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

In breast cancer, bone metastases are detectable in more than 60 % of patients. Bone metastasis-related complications (BMRCs), such as chronic pain, immobilization, and pelvic dysfunctions due to spinal cord compression, considerably worsen quality of life in patients. Intravenous formulations of bisphosphonates (zoledronic acid, pamidronate, ibandronate, and clodronate) could reduce the risk of BMRCs by 16–40 % and increase time to the first skeletal complication up to 12–13 months. However, despite the explicit clinical efficacy of bisphosphonates, the latter can seemingly prevent only some BMRCs. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, suppresses the formation and functional activity of osteoclasts, thus inhibiting bone resorption.

The results of a registration study have indicated that denosumab is not only as effective as zoledronic acid, but also can reduce the risk of BMRCs and significantly delay time to the first and further skeletal complications, including the need for radiotherapy, the development of hypercalcemia and pathological fractures. Denosumab is an effective, well-tolerated drug that can increase a chance of preventing BMRCs in breast cancer.

**Key words:** denosumab, complications of bone metastases, breast cancer

**Цель данной статьи** — описать результаты исследования, которые позволили одобрить деносумаб (Эксджива) для профилактики осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость [1].

Характер поражения костной системы при злокачественных новообразованиях, в том числе и раке молочной железы (РМЖ), многообразен и включает в себя осложнения костной системы, связанные с проводимым противоопухолевым лечением (остеопения и остеопороз), само по себе ее поражение опухолью или метастазами, а также

осложнения, связанные с костными метастазами (ОКМ).

Кости скелета являются четвертой по частоте встречаемости областью метастазирования злокачественных опухолей, уступая лишь метастатическому поражению лимфатических узлов, легких и печени. При РМЖ метастазы в кости имеют > 60 % больных [2], причем преимущественно литического характера [3].

Медиана общей выживаемости больных после развития метастазов в кости составляет 2–3 года. Сами по себе метастазы в кости при РМЖ редко являются непосредственной причиной смерти. В то же время ОКМ (хроническая боль, иммобилизация и на-

рушение тазовых функций вследствие компрессии спинного мозга) значимо ухудшают качество жизни больных. И если большинство зарубежных авторов ставит в качестве основной цели лечения больных с метастатическим РМЖ улучшение качества оставшейся жизни пациенток, то в нашей стране терапия, направленная на предотвращение или снижение риска развития костных осложнений, возможно, влияет и на продолжительность жизни, так как их развитие приводит к иммобилизации, поэтому значительно снижает шанс на проведение адекватной противоопухолевой терапии вследствие проблем с транспортировкой в стационар и риском осложнений цитостатического лечения.

В зарубежной литературе проявления и осложнения метастатического поражения костей достаточно часто объединяют в группу, называемую skeletal-related events (SRE). В русскоязычной литературе до сих пор общепринятого эквивалента этого определения нет. Чаще всего используется термин «осложнения костных метастазов» или «скелетные осложнения». Однако необходимо помнить, что определение SRE может варьировать от исследования к исследованию. Например, в большинстве исследований, посвященных бисфосфонатам, боль и гиперкальциемия не входили в определение SRE, зато потребность в проведении лучевой терапии или хирургических вмешательств, обусловленная проявлениями поражения костей, расценивалась как SRE.

В лечении больных с метастазами в кости могут быть задействованы системная противоопухолевая и лучевая терапии, хирургия и препараты, направленные на подавление костной резорбции. Конкретная роль каждого метода определяется распространенностью костных поражений, типом опухоли и предполагаемой продолжительностью жизни.

Системная противоопухолевая терапия при метастазах в кости основывается на тех же принципах, что и при других локализациях, и зависит от гистологического типа опухоли. Выбор конкретного режима терапии зависит от состояния пациента и предполагаемых дополнительных методов лечения.

Однако если при метастазах большинства других локализаций для достижения максимального лечебного эффекта (продление жизни и сохранение ее качества) требуется лишь проведение адекватной противоопухолевой терапии, то при метастазах в кости к ней должен быть добавлен целый спектр дополнительных специфичных именно для данной ситуации лечебных и диагностических мероприятий.

В течение последних лет бисфосфонаты являлись общепринятым компонентом лечения больных с метастазами в кости. Механизм действия бисфосфонатов основан на подавлении активности остеокластов, отвечающих за резорбцию костной ткани. Резорбция

наблюдается не только в литических, но и в остеобластических очагах, в связи с чем бисфосфонаты с успехом использовались при поражении костей вне зависимости от типа метастазов. В исследованиях было показано, что использование внутривенных форм бисфосфонатов (золедроновой кислоты, памидроната, ибандроната и клодроната) позволило снизить риск развития ОКМ на 16–40 % и увеличить время до развития первого скелетного осложнения до 12–13 мес [4–6]. Имеющиеся в настоящее время рекомендации предусматривают использование бисфосфонатов у всех больных РМЖ с метастазами в кости, подтвержденными рентгенологически (назначение на основании только данных сцинтиграфии не рекомендовано). Лечение должно начинаться с момента первичного выявления метастазов в кости и продолжаться непрерывно [7].

Однако, несмотря на явную клиническую эффективность бисфосфонатов, очевидно, что только часть ОКМ может быть предотвращена благодаря их использованию, и наоборот, у ряда пациентов, не получавших бисфосфонаты, такие осложнения не развиваются никогда. В настоящее время нет факторов, способных предсказать улучшение (или его отсутствие) от использования бисфосфонатов у конкретного пациента. Более того, их применение сопряжено с развитием таких нежелательных явлений, как почечная токсичность, некроз челюсти, гриппоподобный синдром. Несмотря на использование бисфосфонатов до 38–43 % больных все же имеют ОКМ [8–10]. В связи с этим были продолжены исследования, нацеленные на поиски иных путей подавления остеолита.

Расшифровка ключевой роли лиганда рецепторных белков RANK и RANKL в процессах костной деструкции позволила использовать их в качестве мишени при создании препаратов соответствующей направленности.

Деносуаб (AMG-162) – полностью гуманизованное моноклональное антитело с высоким аффинитетом и специфичностью к RANKL, которое обладает способностью связывать и нейтрализовать его активность подобно действию природного остеопротектина, являющегося своеобразной ловушкой для RANKL. Связываясь с RANKL, деносуаб подавляет образование и функциональную активность остеокластов, ингибируя, таким образом, процесс резорбции кости [11, 12].

Эффективность деносуаба по сравнению с внутривенными формами бисфосфонатов была изучена в исследовании II фазы, включавшем больных РМЖ с метастазами в кости, не получавших ранее бисфосфонаты ( $n = 255$ ) [13]. В качестве маркера эффективности (основная цель) была принята степень снижения его уровня костной резорбции uNTX/Cr (N-телопептид мочи с поправкой на креатинин)

к 13-й неделе лечения в сравнении с исходным уровнем; дополнительными целями были оценка доли пациентов со снижением uNTX/Cr на  $\geq 65\%$  от исходного уровня и медианы времени до снижения этого показателя, а также доли больных, у которых в период исследования возникло по крайней мере одно ОКМ. Результаты исследования продемонстрировали равную эффективность деносумаба и внутривенных форм бисфосфонатов, причем оптимальной в данном исследовании оказалась доза 120 мг 1 раз в 4 нед, которая обеспечивала наиболее выраженное снижение уровня uNTX/Cr к 13-й неделе исследования. Также в данном исследовании было отмечено, что частота серьезных нежелательных явлений в лечебных подгруппах была сопоставимой. Эпизодов остеонекроза челюсти в данном исследовании зарегистрировано не было. Частота развития ОКМ в группе терапии деносумабом составила 12 % (26 из 211 случаев), в то время как в группе терапии бисфосфонатами — 16 % (7 из 43 случаев) [14].

В клинических исследованиях не было показано образования нейтрализующих антител. Связывающие антитела, определявшиеся иммунологическим методом, были выявлены менее чем у 1 % пациентов, получавших деносумаб. Не было выявлено изменений фармакокинетического и токсического профилей или клинического ответа, обусловленных образованием антител [15].

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Группа терапии	
	золедроновая кислота (n = 1020)	деносумаб (n = 1026)
Медиана возраста $\geq 65$ лет, %	56 26	57 27
Постменопауза, n (%)	831 (82)	839 (82)
Общее состояние (ECOG), n (%):		
0	488 (48)	504 (49)
1	444 (44)	451 (44)
2	82 (8)	68 (7)
Время от диагноза РМЖ до развития метастазов в кости, мес	35	33
Висцеральные метастазы, n (%)	525 (51)	552 (54)
Предшествующие ОКМ, n (%):		
без предшествующих ОКМ	647 (63)	648 (63)
1 и более ОКМ	373 (37)	378 (37)
Предшествующая лучевая терапия на костные метастазы, n (%)	280 (28)	258 (25)
Уровень боли по шкале BPI-SF <sup>1</sup> , n (%):		
нет боли или уровень 0–4 балла	500 (49)	542 (53)
умеренная или выраженная боль (> 4 баллов)	451 (44)	433 (42)
Уровень качества жизни по шкале FACT-G <sup>2</sup> , медиана, мес	74	74

**Примечание.** <sup>1</sup>BPI-SF — шкала боли от 0 до 10, по уровню наибольшей интенсивности [16]. Исходная оценка уровня боли не была выполнена у 69 (7 %) больных в группе терапии золедроновой кислотой и у 51 (5 %) — в группе терапии деносумабом; <sup>2</sup>FACT-G — шкала оценки качества жизни от 0 до 108 [17, 18].

шение больных в группах, получавших уже во время исследования химио- и/или эндокринотерапию, также было пропорциональным.

На протяжении всего периода терапии все пациенты ежедневно дополнительно принимали препараты кальция ( $\geq 500$  мг) и витамин D ( $\geq 400$  МЕ). Продолжительность наблюдения за больными после завершения исследования составила 2 года. В анализ эффективности были включены все рандомизированные пациенты, а в анализ безопасности — все больные, получившие как минимум одну дозу исследуемых препаратов (в группе терапии деносуабом — 1020 больных, золедроновой кислотой — 1013) [19]. На момент анализа медиана длительности терапии в исследовании составила 17 мес. На этот момент прогрессирование болезни было зарегистрировано у 12 % больных, умерли — 17 %, отозвали согласие на участие в исследовании — 12 %, продолжали терапию в рамках исследования — 45 %.

Первичной целью исследования было установить, что деносуаб не уступает золедроновой кислоте по времени до развития первого ОКМ (noninferiority). Вторичными целями было установить, превосходит ли деносуаб золедроновую кислоту по влиянию на время до первого и последующих ОКМ; оценить безопасность и переносимость деносуаба по сравнению с золедроновой кислотой. Отдельно анализировались частота и время до развития первого ОКМ или гиперкальциемии ( $> 2,9$  ммоль/л), время и риск их развития в зависимости от наличия предшествующих ОКМ, время и риск возникновения необходимости в проведении лучевой терапии, связанной с костными метастазами. Особое внимание было уделено изменению интенсивности болевого синдрома (с использованием 10-балльной визуальной шкалы VPI-SF), а также качеству жизни больных (с использованием опросников FACT-G).

Анализ данных показал, что деносуаб не только не уступает по эффективности золедроновой кислоте, но и позволяет достоверно отсрочить время наступления первого скелетного осложнения (HR = 0,82; 95 % ДИ 0,71–0,95;  $p < 0,001$  noninferiority;  $p = 0,01$  superiority). При этом медиана времени до наступления первого ОКМ в группе терапии золедроновой кислотой составила 26,4 мес, а в группе деносуаба достигнута не была. Также было продемонстрировано, что применение деносуаба позволяет снизить риск развития первого ОКМ на 18 %, а множественных ОКМ (первого и последующих) — на 23 % (HR = 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,89;  $p = 0,001$ ) [20].

Частота развития ОКМ у больных, получавших деносуаб, была достоверно ниже по сравнению с группой терапии золедроновой кислотой (31 и 36 % соответственно;  $p = 0,006$ ), причем сопоставимые различия в частоте развития ОКМ отмечались вне зависимости от наличия или отсутствия предшествующих

скелетных осложнений ( $p = 0,021$  и  $p = 0,085$  соответственно). Множественные ОКМ чаще, хотя и статистически недостоверно, отмечались в группе терапии золедроновой кислотой (38 и 33 % соответственно;  $p = 0,16$ ) [19].

Анализ динамики уровня маркера костной резорбции uNTX/Cr показал, что применение деносуаба приводило к более значимому его снижению по сравнению с золедроновой кислотой. На 13-й неделе терапии уровень uNTX/Cr у больных, получавших деносуаб, снизился на 80 %, в то время как в группе терапии золедроновой кислотой — только на 68 % ( $p < 0,001$ ). Уровень костно-специфичной щелочной фосфатазы снизился на 44 % при терапии деносуабом и на 37 % у больных, получавших золедроновую кислоту ( $p < 0,001$ ) [20].

Частота необходимости в проведении лучевой терапии на костные метастазы в группе терапии деносуабом составила 12 % ( $n = 162$ ), в то время как в группе терапии золедроновой кислотой — 16 % ( $n = 162$ ). Время до возникновения необходимости в проведении лучевой терапии у больных, получавших деносуаб, оказалось на 26 % больше (HR = 0,74; 95 % ДИ 0,58–0,94;  $p = 0,012$ ) [19].

Деносуаб позволил снизить риск развития ОКМ или гиперкальциемии на 18 % (HR = 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,95;  $p = 0,007$ ). Медиана времени до развития первого ОКМ или гиперкальциемии в группе терапии деносуабом на момент анализа достигнута не была, в то время как в группе терапии золедроновой кислотой составила 25,2 мес [19].

Частота развития патологических переломов (21 % в группе терапии деносуабом и 23 % — золедроновой кислотой), необходимость в проведении лучевой терапии на костные метастазы (8 и 12 % соответственно) как проявление первого ОКМ была несколько ниже в группе терапии деносуабом. А вот частота необходимости в хирургическом вмешательстве или развития компрессии спинного мозга была сопоставимой в обеих лечебных подгруппах [19].

Анализ отдаленных результатов лечения (общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования) не показал различий в подгруппах терапии деносуабом и золедроновой кислотой ( $p = 0,49$  и  $p = 0,93$  соответственно) [20].

Показатель качества жизни, оцениваемый по шкале FACT-G, на момент начала исследования был сопоставим в обеих подгруппах и составил 74 балла. На протяжении 18 мес терапии в исследовании в среднем на 10 % больше пациентов в группе деносуаба имели клинически значимое улучшение качества жизни ( $\geq 5$  баллов по шкале FACT-G). В то же время снижение показателей качества жизни в период исследования в группе деносуаба имели на 7 % меньше пациентов. Улучшение качества жизни в группе деносуаба на-

блюдалось вне зависимости от выраженности болевого синдрома на момент включения в исследование [19]. Медиана времени до появления/усиления болевого синдрома у больных с исходным уровнем боли 0–4 балла была достоверно больше в группе терапии деносумабом – 32,4 мес против 25,1 мес в группе терапии золедроновой кислотой (HR = 0,78; 95 % ДИ 0,67–0,92;  $p = 0,0024$ ). Медиана времени до развития умеренного или выраженного болевого синдрома (по шкале Worst Pain Score > 4) у больных, получавших терапию деносумабом, была практически на месяц больше по сравнению с группой терапии золедроновой кислотой (88 и 64 дня соответственно) (HR = 0,87; 95 % ДИ 0,79–0,97;  $p = 0,009$ ) [20].

Статус по ECOG поддерживался неизменным на протяжении исследования у 59 % пациентов, получавших деносумаб, и у 55 % в группе золедроната. Ухудшение статуса по ECOG было отмечено у 36 % в группе деносумаба и у 41 % в группе золедроновой кислоты [19].

Согласно требованиям инструкции по использованию золедроновой кислоты, доза препарата была снижена в 13 % случаев, введение препарата временно прекращалось в связи с увеличением уровня креатинина в 56 %. Деносумаб ни разу не потребовал изменения или задержки дозы в связи с почечной токсичностью. В целом частота нежелательных явлений, ассоциированных с почечной токсичностью, была значимо ниже в группе деносумаба (4,9 % против 8,5 %;  $p = 0,001$ ). Острые инфузионные реакции с гриппоподобным синдромом в течение первых 3 дней после введения препарата (гипертермия, слабость, боль в костях, артралгии) значимо чаще наблюдались в группе золедроновой кислоты (27,3 %) по сравнению с группой терапии деносумабом (10,4 %) ( $p < 0,0001$ ). Переносимость деносумаба в целом была хорошей. Частота остеонекроза челюсти составила 2,0 и 1,4 % в группах деносумаба и золедроновой кислоты соответственно. Инфузионные реакции, а также почечная токсичность в группе деносумаба встречались гораздо реже, в то время как гипокальциемия несколько чаще отмечалась у больных, получавших терапию деносумабом, по сравнению с использованием золедроновой кислоты (5,5 и 3,4 % соответственно) [19].

Особый интерес вызывает способность деносумаба снижать уровень кальция. Гиперкальциемия еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих метаболических осложнений злокачественных опухолей. В связи с потенциальной угрозой для жизни гиперкальциемия всегда должна присутствовать в дифференциально-диагностическом ряду при резком «немотивированном» ухудшении состояния (слабость, летаргия, тошнота и рвота, полиурия, полидипсия, дезориентация, дегидратация) больных

с метастатическим поражением костей. В 80–90-е годы прошлого века до 10–20 % больных метастатическим РМЖ проходили через этап гиперкальциемии, однако после внедрения в рутинную клиническую практику бисфосфонатов в целях профилактики ОКМ частота развития этого осложнения значительно снизилась [21]. Как было показано в регистрационном исследовании, применение деносумаба позволило не только существенно увеличить время до развития гиперкальциемии, но и снизить риск ее развития как таковой (в группе терапии золедроновой кислотой было зарегистрировано 58 случаев гиперкальциемии, в то время как в группе терапии деносумабом – только 28,  $p = 0,036$ ) [19]. Более того, в исследовании M.I. Hu et al. на примере 15 больных с гиперкальциемией III и более степени (уровень альбумин-корригированного кальция составлял  $\geq 13,6$  ммоль/л), рефрактерной к терапии бисфосфонатами, было показано, что деносумаб по 120 мг подкожного введения в 1-й, 8-й, 15-й, 29-й дни и далее каждые 4 нед позволяет полностью нормализовать уровень альбумин-корригированного кальция уже к 10-му дню у 67 % больных, а снизить его уровень до безопасных значений (< 2,9 ммоль/л, I степень токсичности) – у 80 % [22]. Также в этом исследовании было показано, что медиана времени достижения безопасного уровня альбумин-корригированного кальция составляет 9 дней, а длительность поддержания эффекта – 26 дней. Результаты этого пилотного исследования дают основание рассматривать деносумаб как высокоэффективный препарат терапии гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях.

Осложнения со стороны костей скелета, обусловленные их метастатическим поражением при РМЖ, часто требуют агрессивного лечения, включая лучевую терапию для контроля болевого синдрома или предотвращения патологических переломов. Более редкое использование лучевой терапии на костные метастазы в группе деносумаба является объективным свидетельством лучшего контроля боли у этих пациентов и позволяет больным избежать дискомфорта, связанного с лучевой терапией, а бюджету клиники – связанных с этим расходов.

С появлением бисфосфонатов ситуация, когда практически каждая пациентка с метастазами в кости при РМЖ имела патологический перелом, требовала проведения лучевой терапии или хирургического вмешательства, безвозвратно ушла в прошлое. Однако, как оказалось, результаты, достигнутые благодаря внедрению бисфосфонатов, могут быть улучшены. Использование деносумаба позволяет значимо снизить риск развития ОКМ или отодвинуть сроки их возникновения.

Предупреждение или отсрочка возникновения ОКМ может играть важную роль в отношении пред-

отвращения развития болевого синдрома и способности пациента более длительное время вести полноценную жизнь. Помимо этих клинических преимуществ лечение деносуабом снижает риск развития почечной токсичности и реакций острой фазы, а также позволяет использовать более комфортный

путь введения препарата в виде подкожной инъекции.

Деносуаб (Эксджива) представляет собой эффективный, хорошо переносимый препарат, позволяющий увеличить шанс на предотвращение ОКМ при РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксджива (XGEVA) в Российской Федерации. РУ ЛП-000871Б <http://www.webvidal.ru/DescrDrug.aspx?ID=32105>.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology, and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27(3):165–76.
3. Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2(8):584–93.
4. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2038–44.
5. Lipton A. Bisphosphonates and breast carcinoma Present and future. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):3033–7.
6. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan W. Jr. et al. 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(1):36–43.
7. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042–57.
8. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100(12):2613–21.
9. Rosen L.S., Gordon D.H., Dugan W. Jr. et al. 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(1):36–43.
10. Saad F., Gleason D.M., Murray R.J. et al. 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(11):879–82.
11. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350(16):1655–64.
12. Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423(6937):337–42.
13. 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(28):4431–7.
14. Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *J Clin Cancer Res* 2008;14(20):6690–6.
15. Lewiecki E.M. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:79–91.
16. Chung K.C., Barlev A., Braun A.H. et al. Development of the analgesic quantification algorithm (AQA): a new scale to assess analgesic use. *Eur J Can Suppl* 2009;7:186 (abstr P-3037).
17. Webster K., Cella D., Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79.
18. Eton D.T., Cella D., Yost K.J. et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004;57(9):898–910.
19. Martin M., Bell R., Bourgeois H. et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4841–9.
20. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. 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(35):5132–9.
21. Brown J.E., Neville-Webbe H., Coleman R.E. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(2):207–24.
22. Hu M.I., Glezerman I., Leboulleux S. et al. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(18):1417–20.