

Nowe metody leczenia i zapobiegania przerzutom do kości

Allan Lipton

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2010, 4: 178-181.

Dr Lipton,

Department of Medicine,
Division of Hematology/Oncology,
MS Hershey Medical Center
of the Pennsylvania State
University,
Hershey, Pensylwania,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Allan Lipton, MD,
Professor of Medicine & Oncology,
Division of Hematology/Oncology,
MS Hershey Medical Center
of the Pennsylvania State
University,
Hershey, PA 17033, USA;
e-mail: alipton@hmc.psu.edu

CEL PRACY

Poważnym problemem u chorych na nowotwory złośliwe jest leczenie występujących u nich przerzutów do kości i zapobieganie ich powstawaniu. Konieczne jest opracowanie nowych metod pozwalających chorym z przerzutami do kości na zachowanie dotychczasowej jakości życia. Obiecujące wyniki badań sugerują ponadto, że zastosowanie leków o działaniu bezpośrednio ukierunkowanym na kości może zapobiegać powstawaniu przerzutów, zarówno w kościach, jak i w innych narządach.

OSTATNIE ODKRYCIA

W ostatniej dekadzie u chorych z przerzutami do kości stosowano na ogół bisfosfoniary dożylnie. Trwają badania III fazy oceniające nowe leki, takie jak przeciwciało przeciw RANKL (denozumab), a także badania potwierdzające przydatność bisfosfoniarów w zapobieganiu powstawaniu przerzutów.

PODSUMOWANIE

Poznanie biologii przerzutów do kości pozwoliło na opracowanie nowych metod leczenia chorych z przerzutami nowotworowymi do kości i zapobiegania takim przerzutom. Wiele z nich omówiono w niniejszym artykule.

SŁOWA KLUCZOWE

bisfosfoniary, przerzuty do kości, zahamowanie RANKL

WPROWADZENIE

W Stanach Zjednoczonych przerzuty do kości rozpoznaje się rocznie u około 400 000 chorych. Układ kostny jest siedliskiem przerzutów wielu nowotworów litych, a zwłaszcza raka piersi i raka gruczołu krokowego. Przerzuty do kości są przyczyną dolegliwości bólowych, hiperkalcemii, złamań lub ucisku rdzenia kręgowego, bywają też wskazaniem do leczenia chirurgicznego albo radioterapii. U chorego z przerzutami zdarzenia związane z układem kostnym (skeletal-related event, SRE) występują co 3-6 miesięcy.¹

Rozwój przerzutu w kości jest zjawiskiem złożonym. Interakcje między komórkami nowotworowymi a mikrośrodowiskiem kości uruchamiają szlaki przekazywania sygnałów, zapoczątkowując w ten sposób błędne koło przemian prowadzących do powstania przerzutu.²⁻⁴ Komórki nowotworu wytwarzają cytokiny i czynniki wzrostu, w tym zwłaszcza

peptyd związany z parathormonem (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP), które pobudzają zachodzącą w osteoblastach syntezę ligandu receptora aktywatora jądrowego czynnika κ B (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL). Pod wpływem RANKL nasila się rekrutacja osteoklastów i resorpcja kości. Uwalniane podczas resorpcji kości czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β , TGF- β) oraz insulinopodobne czynniki wzrostu (insulin-like growth factor, IGF), sprzyjają progresji nowotworu, podobnie jak pewne właściwości fizyczne kości, w tym niedotlenienie, odczyn kwaśny, wytrzymałość na napięcia oraz duże stężenia wapnia pozakomórkowego.

Zasadniczą rolę w długotrwałym leczeniu chorych z przerzutami nowotworów litych i progresją szpiczaka mnogiego do kości odgrywają obecnie bisfosfoniany. Ich działanie polega na hamowaniu resorpcji kości, w której pośredniczą osteoklasty. W wielu badaniach III fazy wykazano, że dożylnie podawanie kwasu zoledronowego opóźnia występowanie i zmniejsza częstość SRE.^{5,6} Mimo korzyści wynikających z leczenia kwasem zoledronowym w rzeczywistości zapobiega on zaledwie niewiele SRE, konieczne jest zatem opracowanie skuteczniejszych metod.

INHIBITOR RANK-RANKL (DENOZUMAB)

RANK, RANKL i osteoprotegeryna to triada cząstek regulujących dojrzewanie, różnicowanie i przeżycie osteoklastów. RANKL jest kluczowym pośrednikiem w cyklu niszczenia tkanki kostnej przez przerzut nowotworu. Denozumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące się z RANKL i neutralizujące jego aktywność. Skuteczność leku jest oceniana m.in. u chorych na osteoporozę, a także w przypadkach utraty masy kostnej pod wpływem leczenia oraz z powodu przerzutów nowotworowych do kości. W opublikowanych ostatnio doniesieniach denozumab okazał się skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu wystąpienia pierwszego SRE i zapobieganiu wielu innym zdarzeniom w przebiegu raka piersi, innych nowotworów litych oraz szpiczaka mnogiego.^{7,8,9}

INHIBITORY KATEPSYNY K (ODANAKATYB)

Katepsyna K jest proteazą cysteinową występującą wybiórczo w osteoklastach i przez nie wydzielaną. Powoduje ona rozpad kolagenu, a przez to resorpcję macierzy kostnej. Inhibitory katepsyny K hamują resorpcję kości w modelach zwierzęcych. Kobietom po menopauzie, u których stwierdzono zmniejszenie gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD), przez 2 lata podawano co tydzień odanakatyb w dawce 50 mg. Spowodowało to zwiększenie BMD kręgosłupa i bliższego

odcinka kości udowej odpowiednio o 5,5 i 3,2%.⁹ W przeprowadzonym niedawno badaniu z podwójnie ślepą próbą codzienne stosowanie odanakatybu lub kwasu zoledronowego u kobiet z przerzutami nowotworowymi do kości zmniejszyło stężenia markerów przebudowy kostnej już po 4 tygodniach. Odanakatyb i kwas zoledronowy hamowały wydzielanie NTx (N-telopeptyd łańcucha 2 kolagenu typu I, marker metabolizmu kostnego – przyp. red.) z moczem odpowiednio o 77 i 73%.⁹ Leczenie odanakatybem zwiększało też stężenia wiązań krzyżowych C-końcowego peptydu kolagenu typu I w surowicy o 93%, co świadczy o swoim hamowaniu katepsyny K.¹⁰

ANTAGONIŚCI RECEPTORA ENDOTELINY

Endotelina 1 (ET-1) wiąże się ze swym receptorem ET-A i uruchamia szlak przekazywania sygnałów odgrywający kluczową rolę w odpowiedzi osteoblastycznej w raku gruczołu krokowego z przerzutami. Atrasentan jest inhibitorem receptora ET-A hamującym powstawanie przerzutów osteoblastycznych u myszy. W badaniu II fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzonym z udziałem mężczyzn z opornym na leczenie hormonalne rakiem gruczołu krokowego i udokumentowanymi przerzutami, ale bez objawów klinicznych, atrasentan znacząco opóźnił progresję nowotworu w populacji nadającej się do oceny, ale niebędącej populacją intention-to-treat. W badaniu III fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo, przeprowadzonym następnie z udziałem 809 chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami, atrasentan stosowany w dawce 10 mg/24 h nie zmniejszył ryzyka progresji nowotworu w porównaniu z placebo, choć aktywność fosfatazy zasadowej w kościach i stężenie PSA w surowicy uległy znaczącej redukcji.¹¹ W podobnym badaniu III fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo atrasentan podawany chorym bez przerzutów, ale ze zwiększającymi się stężeniami PSA, również nie przyczynił się do wyraźnego opóźnienia progresji nowotworu w porównaniu z placebo.¹² Skojarzenie atrasentanu z kwasem zoledronowym u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami nie wywarło działania synergistycznego na aktywność fosfatazy zasadowej.¹³ Wkrótce powinny się pojawić wyniki oceny skuteczności innych antagonistów receptora ET-A stosowanych u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami.

INHIBITORY KINAZY Src

Src, niereceptorowa kinaza tyrozynowa, jest kluczową cząsteczką sygnałową dla nowotworzenia i przemiany kostnej.¹⁴ W badaniach przedklinicznych i klinicznych wykazano, że szlak sygnałowy Src uczestniczy w wielu procesach ważnych dla rozwoju raka gruczołu krokowego

go i raka piersi, takich jak aktywność tkanki kostnej, progresja nowotworu, aktywność i oporność receptora hormonalnego oraz powstawanie przerzutów.

Src jest kluczową cząsteczką sygnałową w procesie resorpcji kostnej zależnej od osteoklastów. W dojrzałych osteoklastach stwierdza się duże stężenie Src,¹⁵ a jej aktywność ma zasadnicze znaczenie dla organizacji cytoszkieletu osteoklastów.¹⁶ Src uczestniczy również w przetwarzaniu i regulowaniu szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za prawidłowy wzrost komórek, ich rozplem, angiogenezę, migrację oraz przeżycie.¹⁷ W trakcie nowotworzenia procesy te zostają nieprawidłowo aktywowane, co przyczynia się do intensywnego wzrostu nowotworu, tworzenia przerzutów i naciekania tkanek.

Z uwagi na kluczową rolę Src w przekazywaniu sygnałów w obrębie guza i aktywności osteoklastów, trwają badania zmierzające do opracowania leków o działaniu, dla którego punktem uchwytu byłaby Src, a które znalazłyby zastosowanie w leczeniu chorych na nowotwory lite, w tym raka piersi i raka gruczołu krokowego. Trwają badania kliniczne oceniające trzy takie leki, a mianowicie dazatynib, sarkatynib i bozutynib. Wszystkie są drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej dostępnymi w formie doustnej.

Hamujący osteoklasty wpływ dazatynibu i sarkatynibu wykazano zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Podczas badań przeprowadzonych na zwierzętach dazatynib wyraźnie hamował wzrost komórek raka gruczołu krokowego w kościach.¹⁸ W jednym z niedawnych badań leczenie dazatynibem myszy, którym wszczepiono do kości komórki z linii potrójnie ujemnego raka piersi, zapobiegało tworzeniu się przerzutów osteolitycznych.¹⁹

Dazatynib, sarkatynib i bozutynib są obecnie oceniane we wczesnych badaniach klinicznych z udziałem chorych na raka gruczołu krokowego lub raka piersi. Stwierdzono ich aktywność biologiczną zarówno wobec raka gruczołu krokowego,²⁰⁻²³ jak i raka piersi.²⁴⁻²⁷

INNE METODY LECZENIA

TGF- β jest cytokiną sprzyjającą naciekaniu tkanek i tworzeniu przerzutów przez ludzkie nowotwory. Działanie TGF- β polega na inaktywacji lub powodowaniu mutacji różnych składowych szlaków przekazywania sygnałów. Sygnał TGF- β jest przetwarzany przez dwa receptory przezbłonowe, T β RI i T β RII. Opracowano kilka inhibitorów drobnocząsteczkowych hamujących aktywność T β RII w warunkach *in vitro*. Podczas badania doświadczalnego, w którym u myszy wywołano powstanie przerzutu raka piersi w kościach, zastosowanie inhibitora tego receptora ograniczyło częstość powstawania licznych wczesnych przerzutów do kości i spowodowało zmniejszenie masy nowotworu.²⁸

W przebiegu niektórych nowotworów, np. szpiczaka mnogiego, dochodzi do zahamowania osteoblastycznego tworzenia się kości, co przechyla równowagę

przemian w obrębie przerzutu w kierunku osteolizy. Komórki szpiczaka mnogiego wydzielają dickkopf-1 (DKK1), inhibitor szlaku przekazywania sygnału Wnt, który zapobiega różnicowaniu osteoblastów i hamuje tworzenie kości.²⁹ Metody leczenia neutralizujące aktywność DKK1 pozwoliłyby zatem na odbudowę kości. W celu zbadania słuszności tego założenia myszom po wszczepieniu komórek ludzkiego szpiczaka codziennie wstrzykiwano przeciwciała ukierunkowane przeciw DKK1, hamujące jego aktywność.³⁰ Spowodowało to u myszy zwiększenie BMD, zwiększenie aktywności osteoblastów, zmniejszenie liczby osteoklastów i redukcję masy nowotworu.

Bortezomib należy do pierwszej klasy inhibitorów proteasomu. Obecnie jest wykorzystywany w praktyce klinicznej z uwagi na swą aktywność przeciwnowotworową w szpiczaku mnogim. Poza tym lek korzystnie wpływa na zmiany w kościach. Bortezomib pobudza różnicowanie komórek mezenchymalnych w kierunku osteoblastów, dzięki czemu powstaje nowa tkanka kostna. W preparatach tkankowych stwierdzono również, że pod wpływem jego działania zwiększa się ekspresja markerów tworzenia kości i liczba osteoblastów, nie wpływa on natomiast na aktywność osteoklastów ani na proces osteolizy. Może się okazać przydatny w skojarzeniu z lekami o działaniu ukierunkowanym przeciw przerzutom osteolitycznym.^{31,32}

Punktem uchwytu działania kolejnej strategii leczenia chorych z przerzutami do kości są integryny, tj. receptory wiążące osteoklasty z macierzą kostną i zapewniające ich ułożenie obok siebie, niezbędne podczas resorpcji. W procesie resorpcji zasadniczą rolę odgrywa integryna $\alpha_v\beta_3$. W badaniach przedklinicznych przeprowadzonych na szczurach zahamowanie aktywności tego receptora poprzez inhibitor drobnocząsteczkowy redukowało aktywność osteoklastów i zapobiegało utracie beczkowania kości po usunięciu przydatków, zatem wywierało skuteczny wpływ protekcyjny w stosunku do kości.³³

ZAPOBIEGANIE POWSTAWANIU PRZERZUTÓW

Dane pochodzące z przeprowadzonych ostatnio badań przedklinicznych wskazują, że bisfosfoniany zawierające azot mogą hamować uwalnianie z kości czynników sprzyjających wzrostowi nowotworu i opóźnić progresję nowotworu w kościach na drodze hamowania uszkodzenia kości, do którego dochodzi za pośrednictwem osteoklastów.^{32,33} Na podstawie wyników kilku randomizowanych badań klinicznych sugerowano, że bisfosfoniany mogą zapobiegać nie tylko powstawaniu przerzutów kostnych, lecz również tworzeniu się przerzutów w innych narządach oraz wznowie loko-regionalnej. Takie zaskakujące działanie następuje w wyniku wyciszenia i hamowania mikroprzerzutów w szpiku kostnym. W kilku badaniach oceniano wpływ comiesięcznego podawania kwasu zoledronowego

na rozsiane komórki nowotworowe (disseminated tumor cell, DTC) w serii rozmazów szpiku kostnego pobranego drogą biopsji aspiracyjnej. U chorych otrzymujących kwas zoledronowy we wszystkich rozmazach stwierdzono zmniejszenie liczby DTC.³⁴⁻³⁶

Obiecujące, choć sprzeczne wyniki trzech badań, podczas których stosowano adiuwantowo kłodronian, wskazują na możliwość zmniejszania przez bisfosfoniany częstości występowania nawrotów nowotworu. Autorzy tych badań podkreślają jednak konieczność dalszego wyjaśnienia tego zagadnienia.³⁷⁻³⁹ Metaanaliza danych zgromadzonych w ciągu 5 lat w badaniach oceniających kłodronian nie ujawniła znamiennej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym ani przeżyciu bez przerzutów w kościach.⁴⁰

Pojawia się coraz więcej doniesień przedstawiających wyniki dużych badań, w których stosowano adiuwantowo kwas zoledronowy. Podczas badania ABCSG-12 oceniano przydatność adiuwantowego podawania leku (w dawce 4 mg co pół roku) kobietom przed menopauzą chorym na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego. Poza korzystnym wpływem na BMD stwierdzono poprawę przeżycia bez objawów nowotworu.⁴¹ W Zometa-Femora Adjuvant Synergy Trials (Z-FAST, Z0-FAST i EZO-FAST) uczestniczyły kobiety po menopauzie chore na raka piersi z ekspresją receptora estrogenowego leczone letrozolem. Przydzielono je losowo do grupy otrzymującej kwas zoledronowy (w dawce 4 mg co pół roku) natychmiast lub do grupy, w której zastosowano go z opóźnieniem. Przeprowadzona niedawno łączna analiza tych badań wykazała rzadsze występowanie nawrotów nowotworu wśród chorych przyjmujących od początku kwas zoledronowy.⁴²

Prowadzone obecnie badania kliniczne, NSABP B-34, AZURE i SWOG S0307, przyczynią się do dalszego wyjaśnienia roli adiuwantowego stosowania bisfosfonianów u chorych na raka piersi. Za 2-3 lata będą również dostępne wyniki dotyczące adiuwantowego leczenia kwasem zoledronowym chorych na raka płuca i raka gruczołu krokowego oraz leczenia denozumabem chorych na raka gruczołu krokowego i raka piersi.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach poszerzona została wiedza o kluczowych interakcjach między komórkami nowotworowymi a różnymi komórkami organizmu gospodarza tworzącymi mikrośrodowisko kostne. Wyłoniono wiele nowych punktów uchwytu dla działania leków ukierunkowanych, m.in. RANKL. Inhibitor RANKL, denozumab, okazał się skuteczny w leczeniu chorych z przerzutami do kości. Duże zainteresowanie budzą również pierwsze doniesienia o zapobieganiu powstawaniu przerzutów przez adiuwantowe leczenie bisfosfonianami. Ponadto oczekuje się dalszych postępów dzięki wykorzystywaniu leków o działaniu ukierunkowanym przeciw wielu nowym punktom uchwytu w kościach.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, September 2010; 4 (3): 178-181, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20Pt2):6243s-6249s.
- 2 Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA. Molecular biology of bone metastasis. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2609-2617.
- 3 Siclari VA, Guise TA, Chirgwin JM. Molecular interactions between breast cancer cells and the bone microenvironment drive skeletal metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:621-633.
- 4 Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-1664.
- 5 Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid *versus* pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377-387.
- 6 Saad F, Gleason DM, Murray R, 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; 96:879-882.
- 7 Stopeck A, 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* (in press).
- Denozumab jest przeciwciałem ukierunkowanym przeciw RANKL i obiecującym nowym lekiem dla chorych na nowotwory z przerzutami do kości, mającym zapobiegać zdarzeniom kostnym (SRE). W dwóch badaniach III fazy porównywano skuteczność denozumabu ze skutecznością kwasu zoledronowego u chorych na raka piersi z przerzutami do kości⁷•• oraz u chorych na nowotwory lite i szpiczaka mnogiego.⁸•• W obu badaniach czas do wystąpienia pierwszego SRE oraz wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały wyraźną przewagę denozumabu nad kwasem zoledronowym.
- 8 Henry D, Von Moos R, Vadhan-Raj S, et al. A double-blind randomized study of denosumab *vs* zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Cancer Suppl* Vol 7 # 3, Abstract 10LBA, September 2009.

- Denozumab jest przeciwciałem ukierunkowanym przeciw RANKL i obiecującym nowym lekiem dla chorych z przerzutami do kości, mającym zapobiegać zdarzeniom kostnym (SRE). W dwóch badaniach III fazy porównywano skuteczność denozumabu ze skutecznością kwasu zoledronowego u chorych na raka piersi z przerzutami do kości⁷•• oraz u chorych na nowotwory lite i szpiczaka mnogiego.⁸•• W obu badaniach czas do wystąpienia pierwszego SRE oraz wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały wyraźną przewagę denozumabu nad kwasem zoledronowym.
- 9 McClung M, Bone H, Cosman F, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of odanacatib (MK-822) in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: 24-month results. Presented at American Society for Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting; September 2008; Montreal, Quebec, Canada; No. 1291.
- 10 Jensen AB, Olmeo N, Wynne C, et al. Effect of cathepsin K inhibition on suppression of bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases in a 4 week, double-blind, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2008 26(May 20 Suppl) (abstract 1023).

- 11 Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, et al. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1959–1966.
- 12 Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3 randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008;113:2478–2487.
- 13 Michaelson MD, Kaufman DS, Kantoff P, et al. Randomized phase II study of atrasentan alone or in combination with zoledronic acid in men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2006; 107:530–535.
- 14 Brunton VG, Frame MC. Src and focal adhesion kinase as therapeutic targets in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:427–432.
- 15 Horne WC, Neff L, Chatterjeec D, et al. Osteoclasts express high levels of pp60c-src in association with intracellular membranes. *J Cell Biol* 1992;119:1003–1013.
- 16 Miyazaki T, Sanjay A, Neff L, et al. Src kinase activity is essential for osteoclast function. *J Biol Chem* 2004; 279:17660–17666.
- 17 Thomas SM, Brugge JS. Cellular functions regulated by Src family kinases. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13:5132–5609.
- 18 de Vries TJ, Mullender, van Duin MA, et al. The Src inhibitor AZD0530 reversibly inhibits the formation and activity of human osteoclasts. *Mol Cancer Res* 2009; 7:476–488.
- 19 Zhang XH, Wang Q, Gerald W, et al. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals. *Cancer Cell* 2009;16:67–78.
- 20 Yu EY, Massard C, Gross M, et al. A phase II study of once-daily dasatinib for patients with castration-resistant prostate cancer (CA180085) *J Clin Oncol* 2009;27 (May 20 Suppl):270s (abstract 5147).
- 21 Yu EY, Wilding G, Posadas E, et al. Dasatinib in patients with hormonerefractory progressive prostate cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 Suppl.):288s (abstract 5156).
- 22 Araujo J, Armstrong AJ, Braud EL, et al. Dasatinib and docetaxel combination treatment for patients with castration-resistant progressive prostate cancer. A phase I/II study (CA180086) *J Clin Oncol* 2009; 27(May 20 Suppl):249s (abstract 5061).
- 23 Lara PN, Longmate J, Evans CP, et al. A phase II trial of the Src-kinase inhibitor AZD0530 in patients with advanced castration-resistant prostate cancer. *Anticancer Drugs* 2009;20:179–184.
- 24 Somlo G, Atzon F, Strauss L, et al. Dasatinib plus capecitabine for progressive advanced breast cancer: phase I study CA180004. *J Clin Oncol* 2009;27 (May 20 Suppl):43s (abstract 1012).
- 25 Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, et al. Phase II trial of dasatinib in triple negative breast cancer: results of study CA180059 Proc SABCs 2008; abstract 3118.
- 26 Mayer E, Baurain J, Sparano J, et al. Dasatinib in advanced HER2/neu amplified and ER/PR-positive breast cancer: phase II study CA180088. *J Clin Oncol* 2009; 27(May 20 Suppl):43s (abstract 1011).
- 27 Campone M, Bondarenko I, Brincat S, et al. Preliminary results of a phase 2 study of bosutinib (SKI-606), a dual Src/Abl kinase inhibitor in patients with advanced breast cancer. Proc SABCs 2007; abstract 6062.
- 28 Bandyopadhyay A, Agyin JK, Wang L, et al. Inhibition of pulmonary and skeletal metastasis by a transforming growth factor-beta type I receptor kinase inhibitor. *Cancer Res* 2006;66:6714–6721.
- 29 Tian E, Zhan F, Walker R, et al. The role of Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2483–2494.
- 30 Yaccoby S, Ling W, Zhan F, et al. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth *in vivo*. *Blood* 2007;109:2106–2111.
- 31 Giulai N, Morandi F, Tagliaferi S, et al. The proteasome inhibitor bortezomib affects osteoblast differentiation *in vitro* and *in vivo* in multiple myeloma patients. *Blood* 2007;110:334–338.
- 32 Roodman GD. Bone building with bortezomib. *J Clin Invest* 2008; 118:462–464.
- 33 Engelman VW, Nickols GA, Ross FP, et al. A peptidomimetic antagonist of the alpha(v)beta 3 integrin inhibits bone resorption *in vitro* and prevents osteoporosis *in vivo*. *J Clin Invest* 1997; 00: 2284–2292.
- 34 Aft R, Watson M, Ylagan L, et al. Effect of zoledronic acid on bone marrow micrometastases in women undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:465; abstract 1021.
- 35 Lin AY, Park JW, Scott J, et al. Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and disseminated tumor cells in bone marrow. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:20S. (abstract 559).
- 36 Rack BK, Jueckstock J, Genss EM, et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells in bone marrow of patients without recurrence of early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007;206:S40. (abstract 511).
- 37 Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357–363.
- 38 Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8:R13.
- 39 Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5 year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:10–17.
- 40 Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007;96:1796–1801.
- 41 Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679–691.
- Ważne badanie oceniające przydatność kwasu zoledronowego, przedstawione na sesji plenarnej ASCO w 2008 r. Kwas zoledronowy podawany co pół roku kobietom przed menopauzą, otrzymującym adiuwantowe leczenie hormonalne, znacząco zmniejszył częstość nawrotów nowotworu w porównaniu z częstością obserwowaną w grupie leczonej wyłącznie hormonalnie.
- 42 Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 2008;3:503–514.