

Hoppfullt om avancerad cancer, flera nya läkemedel är på väg

Flera nya läkemedel mot avancerad prostatacancer är att vänta under de närmaste åren. Den kliniska utmaningen – förutom kostnaden – blir att på bästa sätt kombinera dessa nya läkemedel så att patienterna får högsta möjliga överlevnad.

ANDERS WIDMARK, professor, överläkare anders.widmark@onkologi.umu.se
CAMILLA THELLENBERG KARLSSON, med dr, överläkare; båda

institutionen för strålningsvetenskaper, onkologi, Umeå universitet; Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

I SBU-rapporten »Massundersökning för prostatacancer« år 1995 betraktades prostatacancer som en icke-kemoterapikänslig tumör. Tidigare resultat i mycket små randomiserade studier hade visat på tumörrespons men inga signifikanta överlevnadsvinster. Fram till mitten av 1990-talet användes i mindre omfattning cytostatika i form av adriamycin, 5-fluorouracil (5-Fu), mitoxantron och metotrexat.

Läkemedel för första linjens behandling

I mitten av 1990-talet genomfördes i USA två små randomiserade studier som jämförde prednisolon med kombinationen prednisolon och mitoxantron [1, 2]. Resultaten visade att tillägget av kemoterapi medförde en bättre smärt palliativ effekt och 20 procent bättre respons i fråga om PSA (prostata specifikt antigen). Den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) godkände mitoxantron för palliativ behandling, medan man i Europa och Sverige använt mitoxantron i relativt ringa utsträckning, utan fortsatt med adriamycin och en del kombinationer.

I början av 2000-talet jämfördes kombinationen docetaxel och prednisolon med kombinationen mitoxantron och prednisolon, och två stora studier publicerades i samma upplaga av New England Journal of Medicine. Resultaten visade att kombinationen docetaxel och prednisolon förlänger medianöverlevnaden vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med 2,5–3 månader [3, 4]. Docetaxel blev standardbehandling för dessa patienter.

I Skandinavien genomfördes en mindre studie med veckovis behandling med kombinationen docetaxel och prednisolon jämfört med enbart prednisolon [5]. Där sågs en ökning av progressionsfri överlevnad på 7 månader och en total överlevnadsvinst på hela 9 månader. Andelen patienter som levde efter 2 år ökade från 29 procent till 61 procent med docetaxel. Patienter som får en 30-procentig nedgång av PSA under de första fyra kurerna har i klinisk praxis visats ha betydligt högre överlevnad [6].

Den primära mekanismen för taxaner (docetaxel och paklitaxel m fl) är att hämma mikrotubuli, vilket medför att celledelningen inte kan ske (mitoshämning). Helt nya resultat har

»Det finns nu således liknande behandlingsmodaliteter för avancerad prostatacancer som för andra stora cancergrupper ...«

visat att docetaxel och andra taxaner även har tubulinblockerande effekter. Genom att blockera androgenreceptorns förflyttning, som sker med hjälp av mikrotubuli, från cytoplasman till kärnan uteblir också den androgena stimuleringen av celledelningen [7, 8].

Sipuleucel-T. Sipuleucel-T representerar en ny immunmedierad terapi som godkändes i USA sommaren 2010 men ännu inte är tillgänglig i Europa. Immunstimulering sker genom att man först gör en leukaferes, där man isolerar antigen presenterande celler från patientens blod. Dessa stimuleras i ett laboratorium och ges därefter tillbaka till patienten vid tre tillfällen med 2 veckors mellanrum. Behandling av patienter med tidig asymtomatisk, metastaserad kastrationsresistent prostatacancer och ett PSA-värde på omkring 50 ng/ml har visat en ökning av medianöverlevnaden jämfört med placebo, från 21,7 till 25,8 månader (+ 4,1 månader), och en ökning av 3-årsöverlevnaden från 23 procent till 31,7 procent [9].

Biverkningarna har varit mycket rimliga med frysningar, feber eller feberkänsla och huvudvärk, vilka varit signifikant vanligare i behandlingsgruppen än i placebogrupper.

Dessa resultat har nyligen kritiserats av Huber et al som fått tillgång till interna FDA-dokument, och de menar att en alternativ förklaring till överlevnadseffekten kan vara att två tredjedelar av skördade celler inte återförts till placebogrupper [10].

Läkemedel för andra linjens behandling efter docetaxel

Kabazitaxel. Kabazitaxel är en ny taxan, där molekylen är selekterad för att motstå resistens hos cancer celler som är okänsliga för docetaxel genom att det protein som »pumpar« ut gifter ut cellen har svårare att göra sig av med kabazitaxel-molekylen.

I TROPIC-studien [11] hade 30 procent av patienterna tumörprogress under pågående docetaxelbehandling och 45

■ sammanfattat

Behandlingen av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer befinner sig i en mycket stark utvecklingsfas, med flera nya godkända läkemedel.

Mitoshämmaren docetaxel godkändes redan år 2004. Immunterapi enligt en ny princip, sipuleucel-T, godkändes 2010 men är ännu inte tillgänglig i Europa.

Kabazitaxel har nyligen godkänts för andra linjens behandling efter docetaxel, med 2,4 månaders överlevnadsvinst jämfört med mitoxantron.

Ett nytt antihormon, abirateron, som visats medföra 4,1 månaders överlevnadsvinst jämfört med prednisolon, godkändes också under förra året.

TABELL I. Godkända och nya läkemedel i fas 3-studier av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.

Behandling	Liten tumörbörda med få/inga symtom Första linjens behandling ¹	Progressiv sjukdom med metastassymtom Första linjens behandling	Utbredd sjukdom med metastassymtom Andra linjens behandling	Studerat med negativa resultat
Kemoterapi		Docetaxel ² Mitoxantron ² Kabazitaxel ⁴	Kabazitaxel ² Mitoxantron ²	Satraplatin Kalcitriol
Nya hormonblockerare	Abirateron ⁴ MDV3100 ⁴ Orteronel ⁴	Abirateron ⁴	Abirateron ² MDV3100 ³ Orteronel ⁴	
Radioisotoper		Alfaradin ³	Alfaradin ³	
Antiangiogenes	Taskinimod ⁴ Zibotentan ⁴	Aflibercept ⁴		Bevacizumab Sunitinib Atrasentan Zibotentan
Immunterapi	Sipuleucel-T ² ProstVAC ⁴ Ipilimumab ⁴	Lenalidomid ⁴	Ipilimumab ⁴	
Signalhämmare (Kinashämmare)		Dasatinib ⁴	Kabozantinib ⁴	
Klusterin (oligonukleotidhämmare)		Kustirsen (OGX-011) ⁴		

¹Första läkemedlet som ges vid progress av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. ²Godkänd för användning vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.

³Fas 3-studier har rapporterats. ⁴Studeras i pågående fas 3-studier.

procent inom 3 månader efter avslutad docetaxelbehandling. Enligt studien gav kabazitaxel 2,4 månaders ökning av medianöverlevnaden (medelvärde +4,2 månader) i jämförelse med mitoxantron. Detta innebär att hälften av patienterna levde åtminstone ytterligare 15 månader, och knappt en tredjedel levde i 2 år efter docetaxelbehandling. Objektiv respons ökade från 4,4 procent till 14,4 procent, och PSA-respons från 17,8 procent till 39,2 procent.

Priset för detta var en påtaglig neutropeni (grad 3–4): 82 procent i kabazitaxelarmen jämfört med 58 procent i mitoxantronarmen. Febril neutropeni drabbade 8 procent respektive 1 procent. Eftersom patienterna var mer tungt förbehandlade, visade även mitoxantronarmen en påtagligt ökad neutropenifrekvens jämfört med första linjens behandling. Problem med diarré rapporterades hos 6 procent av patienterna i kabazitaxelarmen. I övrigt rapporterades inga nytillkomna biverkningar jämfört med docetaxel.

Abirateron. Abirateron är det andra nya läkemedlet som godkänts för andra linjens behandling efter docetaxel vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. Abirateron är en hormonsyntesblockerare som verkar på produktionen av androgener i binjurarna och dessutom hindrar prostatacancer cellens eget enzymssystem från att omvandla befintligt kolesterol i cancer cellen till testosteron och dihydrotestosteron [12, 13]. Detta är en av flera kända resistensmekanismer vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer.

Studien COU-AA-301 [14] visade att abirateron gav 4,1 månaders överlevnadsvinst jämfört med prednisolon. Objektiv respons ökade från 2,8 procent till 14 procent, medan PSA-responsen ökade från 10 procent till 38 procent. Biverkningarna var lindriga med vätskeretention och låga kaliumvärden samt en del biverkningar från hjärtat.

Alfaradin. Det tredje nya preparatet mot metastaserad kastrationsresistent prostatacancer är radioisotopen radium-223-klorid, alfaradin, som binds till skelettet genom att ta kalciums plats när skelettet omsätts nära benmetastaserna. Ef-

tersom alfaradin binds till skelettet, hade alla patienter i den sk ALSYMPCA-studien skelettmetastaserad sjukdom och inga mjukdelmetastaser. Mycket små lymfkörtelmetastaser tilläts. Alfaradin injicerades i blodet 1 gång per månad under 6 månader.

Resultaten visade på ökad medianöverlevnad med 2,8 månader, från 11,2 månader med placebo till 14,0 månader med alfaradin. Största delen av patienterna (58 procent) fick alfaradin efter docetaxel, medan 42 procent fick det före docetaxel. Behandlingen gav få biverkningar, med en liten ökning av diarré, neutropeni och trombocytopeni.

Modern behandling även vid prostatacancer

Det finns nu således liknande behandlingsmodaliteter för avancerad prostatacancer som för andra stora cancergrupper, med både första och andra linjens behandling i form av cytostatika eller ny antihormonbehandling. Överlevnadsvinsten av dessa behandlingar med +2,4 månader för kabazitaxel mot cytostatika, +3,9 månader för abirateron mot prednisolon och +2,8 månader för alfaradin mot placebo är fullt jämförbar med de resultat som finns för andra linjens behandling vid t ex bröstcancer, tjocktarmscancer och lungcancer.

Man har nu, med 10–15 års fördröjning, introducerat moderna behandlingsprinciper även för patienter med prostatacancer.

Fas 3-studier i tidigt sjukdomsstadium

Inom ramen för Skandinaviska prostatacancergruppen (SPCG) genomförs för närvarande tre randomiserade studier som utvärderar docetaxel vid tidigare sjukdomsstadier. Ad-Pro-studien är färdigrekryterad med 459 högriskpatienter, där den ena gruppen fått 6 kurer docetaxel adjuvant efter radikal prostatektomi. En likartad studie pågår också efter strålbehandling och hormonbehandling av högriskprostatacancer, AdRad-studien, som är upplagd på likartat sätt med 6 docetaxelkurer jämfört med ingen ytterligare behandling. Patienter som efter tidigare kurativ behandling har stigande PSA-värden som tecken på tidig mikrometastasering deltar

för närvarande i PSA-ERECT-studien, som jämför behandling med enbart bicalutamid (antiandrogenbehandling) och behandling med kombinationen bicalutamid och 10 kurer docetaxel.

En fransk studie, GETUG 12, där man jämfört neoadjuvant antiandrogen ± docetaxel före radikal prostatektomi har visat på bättre PSA-respons om man lägger till docetaxel före operation jämfört med enbart antiandrogen [15]. I den franska studien GETUG 15 av metastaserad hormon känslig prostatacancer jämförs hormonbehandling enbart med hormonbehandling plus tillägg av 9 kurer docetaxel. De preliminära resultaten visar på en halvering av risken för PSA-återfall inom 3 respektive 6 månader. En liknande skandinavisk SPCG-studie planeras med kabazitaxel.

Fas 3-studier vid metastaserad kastrationsresistent cancer

Fler nya hormoner. Studiepreparatet MDV3100 hämmar testosteronets stimulatoriska effekter genom blockad av dess bindning till androgenreceptorn och genom blockad av receptortranslokationen in till cellkärnan och även i viss mån av bindningen till DNA. Mekanismen hos MDV3100 skiljer sig från den hos andra antiandrogenener men har vissa likheter med de docetaxelmekanismer som redovisats ovan. Denna substans jämförs med placebo i andra linjens behandling efter docetaxel på 1200 patienter. Studien är färdigrekryterad, och resultat har rapporterats. Man ser en ökad överlevnad från 13,6 till 18,4 månader (+4,8) till fördel för MDV3100.

En studie startade hösten 2010, där man hos 1680 asymtomatiska/lindrigt symtomatiska kemoterapinaiva patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer ska jämföra MDV3100 med placebo.

Ytterligare ett nytt antiandrogen, orteronel, har en likartad mekanism som abirateron, och studier pågår på såväl patienter med progredierat sjukdomsförlopp efter docetaxel som kemoterapinaiva patienter.

Immunterapi. Ett vaccin, ProstVAC, består av två rekombinanta virala vektorer som vardera kodar för PSA och tre olika immunstimulerande molekyler (B7.1, ICAM-1 och LFA-3). Denna vaccinia-baserade vektor används för att stimulera immunsystemet följt av 6 påfyllnadsbehandlingar. I samband med injektionen av ProstVAC ger man också granulocytmakrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) och jämför med en kontrollpopulation. Behandling har utvärderats i en fas 2-studie, som visar ökning av överlevnaden från 16,6 månader till 25,1 månader med tillägg av vaccination [16], således en förlängning med 8,5 månader. Fas 3-studien har påbörjats.

I en annan immunterapi används ipilimumab som redovisat goda resultat på melanom. Ipilimumab är en monoklonal antikropp mot CTLA-4 (cytotoxiskt lymfocytassocierat antigen 4), som medför att man ökar antalet T-celler som bekämpar cancer. Initiala fas 2-resultat har varit goda, och preparatet testas nu vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer före och efter docetaxel.

Antiangiogenes. Sommaren 2010 rapporterades en stor studie som jämförde docetaxel med kombinationen docetaxel och bevacizumab, men studien gav ingen överlevnadsvinst. Aflibercept är en miniantikropp som också verkar genom antiangiogenes. VENICE-studien med ca 1200 patienter jämför docetaxel med kombinationen docetaxel och aflibercept i första linjens behandling. Resultat förväntas under sommaren 2012. Aflibercept har, liksom bevacizumab, visat positiva resultat på kolorektal cancer.

Till gruppen antiangiogenes och immunterapi behandling

får man också räkna läkemedel som lenalidomid och taskinimod. En fas 3-studie med lenalidomid i kombination med docetaxel jämfört med enbart docetaxel har just färdigrekryterats med 1015 patienter. Företaget har nyligen deklarerat att studien avbryts på grund av den negativa interimanalysen. Taskinimod är ett läkemedel som har antitumöraktivitet genom antiangiogenes. Det inducerar en uppreglering av det antiangiogena proteinet trombospondin 1 som en del av sin mekanism. En fas 3-studie har påbörjats efter de inledande fas 2-studierna.

Försök har också gjorts med de tyrosinkinashämmare som används vid njurcancer och som bromsar angiogenesen. En randomiserad placebokontrollerad studie med sunitinib i andra linjens behandling efter docetaxel vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer har genomförts på 819 patienter, men ingen överlevnadsvinst kunde påvisas. För övriga godkända läkemedel vid njurcancer finns ännu inga resultat tillgängliga när det gäller prostatacancer, utan det rör sig om studier i fas 1 eller 2.

Endotelinreceptorblockerare. I början av 2000-talet pågick ett flertal stora studier med betaendotelinreceptorantagonisten atrasentan. Studier utfördes på både metastaserad och icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer, men de visade inga överlevnadsvinster. Nyligen har ett flertal studier genomförts med betaendotelinreceptorantagonisten ZD4054, zibotentan, med likartad mekanism men med en kraftigare bindning till betaendotelinreceptorn. Programmet bestod av tre stora randomiserade fas 3-studier, i olika skeden av det sena sjukdomsförloppet.

I tidig sjukdomsfas har båda studierna varit negativa. Studien på symptomatisk metastaserad kastrationsresistent prostatacancer med kombinationen ZD4057 och docetaxel versus enbart docetaxel pågår. Resultaten väntas inom det närmaste året.

Bisfosfonater. Användningen av bisfosfonater har i Sverige varit relativt begränsad vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. Zoledronsyra har i tidigare studier redovisat en förlängning av tid till skelettrelaterad händelse (tex frakturer) vid jämförelse med placebo, men ingen säker överlevnadsvinst har noterats. Ett nytt angreppssätt med en monoklonal antikropp, denosumab, som är en RANK-ligandhämmare, har nyligen jämförts med zoledronsyra och visat på 3,6 månaders ytterligare förlängning av tid till skelettrelaterad händelse [16]. Ingen överlevnadsvinst finns rapporterad från denna studie.

Andra nya läkemedel. Ett antal studier har genomförts med de nya tyrosinkinashämmarna med begränsad framgång. Dasatinib har visat positiva prekliniska resultat. Dasatinib är en hämmare av SRC-kinaser och tillhör således gruppen som påverkar benomsättning och invasion av cancerceller. SRC är en familj av kinaser som överför signaler och stimulerar c-KIT och PDGFR-beta. Vissa av de testade SRC-hämmarna, tex AZD0530, har också visat antiosteoklastaktivitet i de initiala studierna. En fas 3-studie finns på patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer före docetaxel där man jämfört kombinationen dasatinib och docetaxel med kombinationen docetaxel och placebo. Dasatinibstudien planeras omfatta cirka 1380 patienter, inga resultat finns rapporterade ännu.

Kabozantinib (XL-184) hämmar interaktionen mellan cancerceller och skelettets osteoblaster och osteoklasterna genom hämning av bla MET, HIF och VEGF. Remarkabla effekter

har setts på skelettmetastaser. Randomiserade studier inväntas.

Klusterin ingår i gruppen heat-shock-proteiner, som finns överuttryckta i och stimulerar prostatacancer. Substansen kustirsen (OGX-011) är en andra generationens antisensoligonukleotidhämmare av klusterin. Den har också visat en viss sensitiserande effekt på docetaxel, varför studien görs tillsammans med docetaxel. Kombinationen OGX-011 och docetaxel i jämförelse med enbart docetaxel har i fas 2-studier visat på ökad överlevnad på 23,8 månader mot 16,9 månader.

Snabb utveckling

Läkemedelsbehandlingen av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer utvecklas nu snabbt (Tabell I). Redan i dag finns godkända läkemedel som docetaxel (godkändes 2004) och immunterapi med sipuleucel-T (godkänt 2010). I mars 2011 godkändes kabazitaxel som andra linjens behandling vid tumörprogress efter docetaxelbehandling, efter att ha visat överlevnadsvinst jämfört med mitoxantron. Abirateron har på samma patientgrupp visat överlevnadsvinst jämfört

med prednisolon och godkändes i september 2011. I september 2011 presenterades också en ny radioisotop, alfaradin, där man visade på överlevnadsvinst på 2,8 månader jämfört med placebo vid metastaserad kastrationsresistent prostatacancer. Resultat för studiepreparatet MDV3100 har också rapporterats under hösten 2011, med 4,8 månaders överlevnadsvinst jämfört med placebo.

Patienter med avancerad prostatacancer kan med förväntan och tillförsikt se fram emot flera nya läkemedel under de närmaste 3–4 åren.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Widmark har under 2010–2011 deltagit i referensgrupper vid Astellas, Janssen och Sanofi samt deltagit i studier gällande alfaradin (Bayer), lenalidomid (Celgene) och TAK700 (Millennium); han är också halvtidsanställd medicinsk rådgivare vid Sanofi Onkologi. Camilla Thellenberg Karlsson har under 2010–2011 deltagit i referensgrupp vid Novartis samt deltagit i studier gällande alfaradin (Bayer), lenalidomid (Celgene) och TAK700 (Millennium).*

REFERENSER

1. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;77(9):1756-64.
2. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2506-13.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;101(7):1502-12.
4. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513-20.
5. Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol.* 2007;52(6):1691-8.
6. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, Carducci MA, Tannock I, de Wit R, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3965-70.
7. Zhu ML, Horbinski CM, Garzotto M, Qian DZ, Beer TM, Kyprianou N. Tubulin-targeting chemotherapy impairs androgen receptor activity in prostate cancer. *Cancer Res.* 2010;70(20):7992-8002.
8. Jiang J, Huang H. Targeting the androgen receptor by taxol in castration-resistant prostate cancer. *Mol Cell Pharmacol.* 2010;2(1):1-5.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
10. Huber ML, Haynes L, Parker C, Iversen P. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* Epub 9 Jan 2012. doi: 10.1093/jnci/djr514
11. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.
12. Attard G, Beldegrun AS, de Bono JS. Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(9):1241-6.
13. Attard G, Richards J, de Bono JS. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway. *Clin Cancer Res.* 2011;17(7):1649-57.
14. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
15. Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, et al. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localised prostate cancer: A planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *Eur J Cancer.* 2012;48(2):209-17.
16. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1099-105.
17. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.