

Костные осложнения у онкоурологических больных

Костные осложнения

- Метастатическое поражение :
 - остеолитические метастазы (рак почки, мочевого пузыря)
 - остеосклеротические метастазы (рак предстательной железы)
 - смешанные
- Остеопороз на фоне гормональной терапии (рак предстательной железы)

Наиболее часто у онкоурологических больных костные метастазы встречаются:

- при раке предстательной железы
(частота костного метастазирования 65-75%,
медиана выживаемости 40 мес., более 5 лет -25%);
- при инвазивном раке мочевого пузыря
(частота костного метастазирования 40%);
- при раке почки (частота костного
метастазирования 20-25%, медиана выживаемости
6 месяцев, выживаемость более 5 лет 10%)

Схема обмена в костной ткани

- **Резорбция:** предшественники остеобластов стимулируют размножение и активацию остеокластов, разрушающих минеральный скелет кости, что приводит к возникновению эрозивного дефекта.
- **Инверсия:** моноклеарные клетки подготавливают поверхность кости для работы новых остеобластов, восстанавливающих структуру кости.
- **Восстановление:** остеобласты синтезируют органический матрикс кости для восстановления повреждения.
- **Состояние покоя:** поверхность кости покрыта распластанными покровными клетками. Состояние покоя сменяется периодом незначительной клеточной активности до тех пор, пока не начнется новый цикл ремоделирования

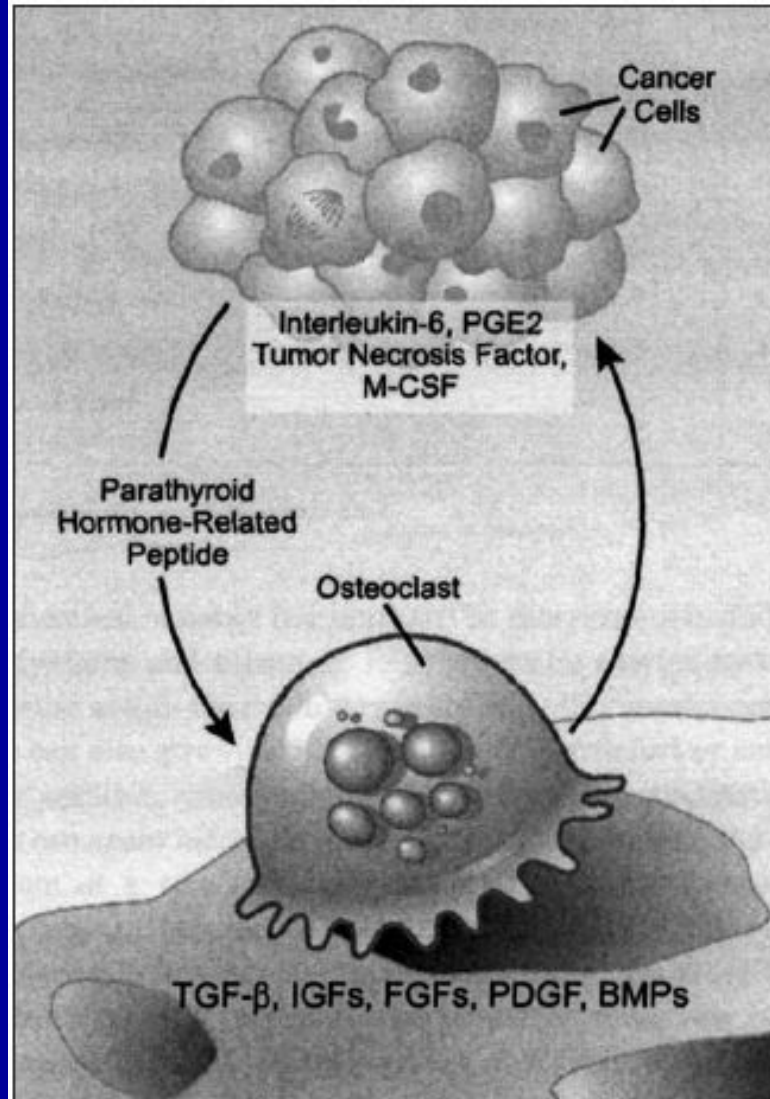


Рис. 1. Механизм костного метастазирования
[по Roodman D.G., 2004]

PGE₂ – простагландины E₂

BMPs – костные морфогенетические протеины

FGFs – факторы роста фибробластов

IGFs – инсулиноподобные факторы роста

PDGF – фактор роста тромбоцитов

TGF-β – трансформирующий ростовой фактор β

Tumor Necrosis Factor, TNF – фактор некроза опухоли

M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов

Основные механизмы костного метастазирования

- Опухолевые клетки продуцируют PTHrP/IL-6, стимулирующий остеокласты и TGF- β , BMP, IGFs, FGF, стимулирующие остеобласты;
- Вокруг скоплений опухолевых клеток происходит избыточное образование костной ткани;
- Активность остеокластов и остеобластов приводит к высвобождению факторов роста, стимулирующих пролиферацию опухолевых клеток

Методы выявления метастатического поражения костей

- Сцинтиграфия костей;
- Спиральная компьютерная томография в «костном» режиме сканирования;
- Магнитная резонансная томография;
- Позитронная эмиссионная томография;
- Исследование уровня костной щелочной фосфатазы в крови;
- Исследование экспрессии E кадгерина в ткани опухоли

**Сцинтиграфия костей является
высокочувствительным и
доступным методом
диагностики метастазов
(ложноотрицательные результаты
встречаются только в 1% случаев)**

Показания для обследования с целью выявления костного метастазирования

- Болевой синдром в костях или наличие переломов для больных раком предстательной железы, инвазивным раком мочевого пузыря или раком почки;
- Больные раком предстательной железы без болевого синдрома, но с PSA >20 ng/ml или пациенты с плохим прогнозом (инвазия опухоли в семенные пузырьки, Глисон 8-10 баллов, поражение регионарных лимфатических узлов);
- Повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови >90 U/L;
- Больные с подтвержденной гормонорезистентностью (риск метастазирования в кости до 70%);
- Больные после радикальной простатэктомии при повышении PSA > 5 ng/ml

Костные осложнения проявляются:

- патологическими переломами костей;
- компрессией спинного мозга;
- появлением стойкого болевого синдрома;
- гиперкальциемией

Костные осложнения приводят

- К необходимости выполнения хирургических вмешательств;
- К необходимости проведения лучевой терапии;
- К длительному применению анальгетиков, в том числе и наркотических;
- К ограничению подвижности;
- К значительному снижению качества жизни;
- К нарушению функции почек на фоне гиперкальциемии

Механизм воздействия бисфосфонатов на костный обмен

- Функциональное подавление зрелых остеокластов;
- Прямое и не прямое подавление активности остеобластов;
- Подавление созревания остеокластов;
- Подавление мобилизации остеокластов к месту резорбции кости;
- Подавление продукции цитокинов (IL-1, IL-6);
- Снижение адгезии и инвазии опухолевых клеток к костному матриксу
- Потенцирование противоопухолевого эффекта цитостатиков, гормонов и лучевой терапии

Клинический эффект бисфосфонатов

- Увеличение времени до развития костных осложнений;
- Увеличение интервала между первым и вторым костными осложнениями;
- Уменьшение потребности в облучении костных метастазов;
- Нормализация уровня кальция в крови;
- Купирование болевого синдрома и снижение потребности в анальгетиках

Новые тенденции применения бисфосфонатов

- При длительной гормональной терапии (Bob Djavan, 2007)
- Для профилактики костных метастазов (Fred Saad, 2007)

При длительной гормональной терапии

- Аналоги ЛГРГ и др. виды андрогенной блокады способствуют остеопорозу;
- Через 48 недель гормональной терапии минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника снижается на 8,5%;
- у 20% пациентов, получавших гормонотерапию в течение 5 лет развиваются патологические переломы;(Daniel P.Petrylak, 2007г)

При длительной гормональной терапии

- изменения костного метаболизма у больных местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы являются патологическими и могут быть объективно измерены;
- Применение бисфосфонатов последнего поколения показано при местно-распространенном раке предстательной железы с целью предотвращения прогрессирования патологического костного обмена, обусловленного возрастом и усиленного гормональной терапией и является профилактическим мероприятием в развитии костных метастазов.

Плотность костной ткани

Рентгеновская костная денситометрия:

T- критерий

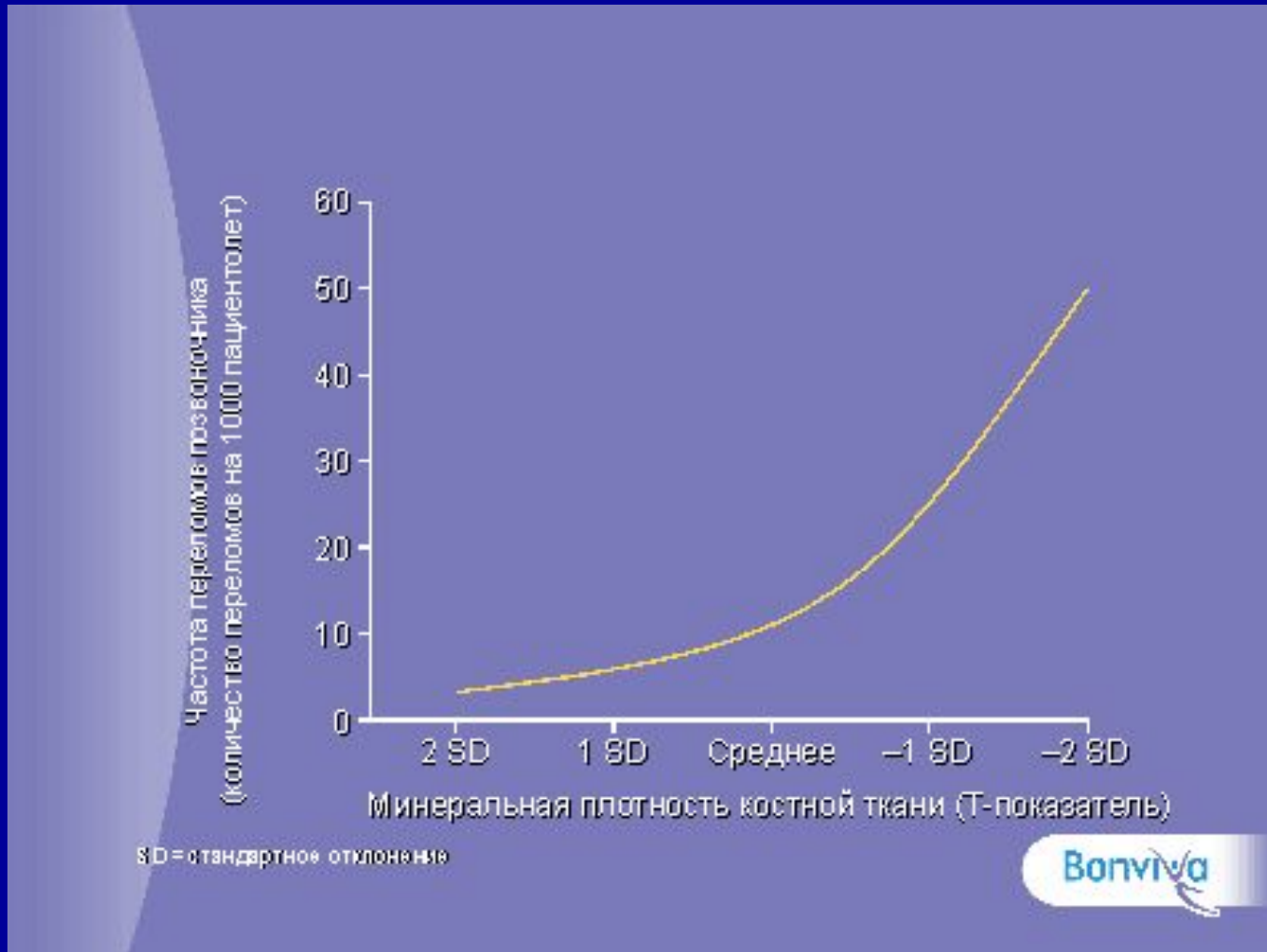
в пределах от -1,0 до -2,5 SD соответствуют
остеопении

-2,5 SD – соответствует остеопорозу

Менее -2,5 – соответствует костным Mts

(рекомендации ВОЗ 1994г)

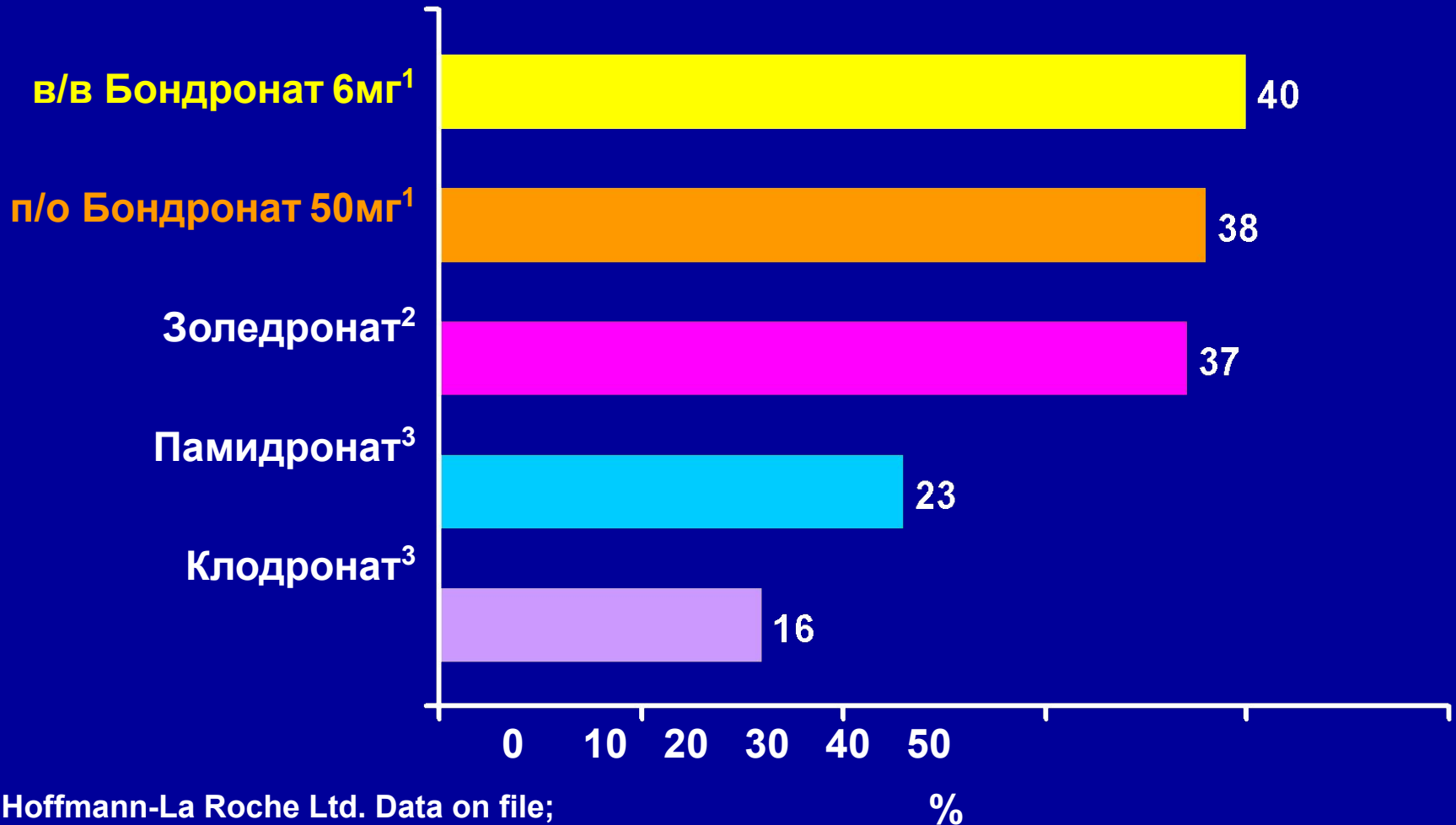
Связь между минеральной плотностью костной ткани и частотой возникновения переломов.



Полезное действие бисфосфонатов

- Предотвращение или отсрочка развития костных осложнений;
- Уменьшение болевого синдрома;
- Коррекция гиперкальциемии;
- Улучшение качества жизни;
- Профилактика развития костных метастазов;
- Профилактика остеопороза на фоне длительной гормональной депривации

Эффективность бисфосфонатов в снижение риска КС



¹F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file;

²Calculated from Coleman et al. SABCS 2002;

³Pavlakis N, Stockler M. The Cochrane Library 2002

Побочные эффекты бисфосфонатов

- Боль в костях
- Тошнота
- Повышенная утомляемость
- Рвота
- Лихорадка
- Гиперазотемия (нефротоксический эффект)
- Анемия (при длительном применении)
- Запор
- Одышка
- Диарея

Побочные эффекты

Синдром некроза нижней челюсти — редкое, но потенциально опасное осложнение (впервые зарегистрировано в 2002 г), частота развития до 11%, чаще всего при применении золедроната

Предрасполагающие факторы

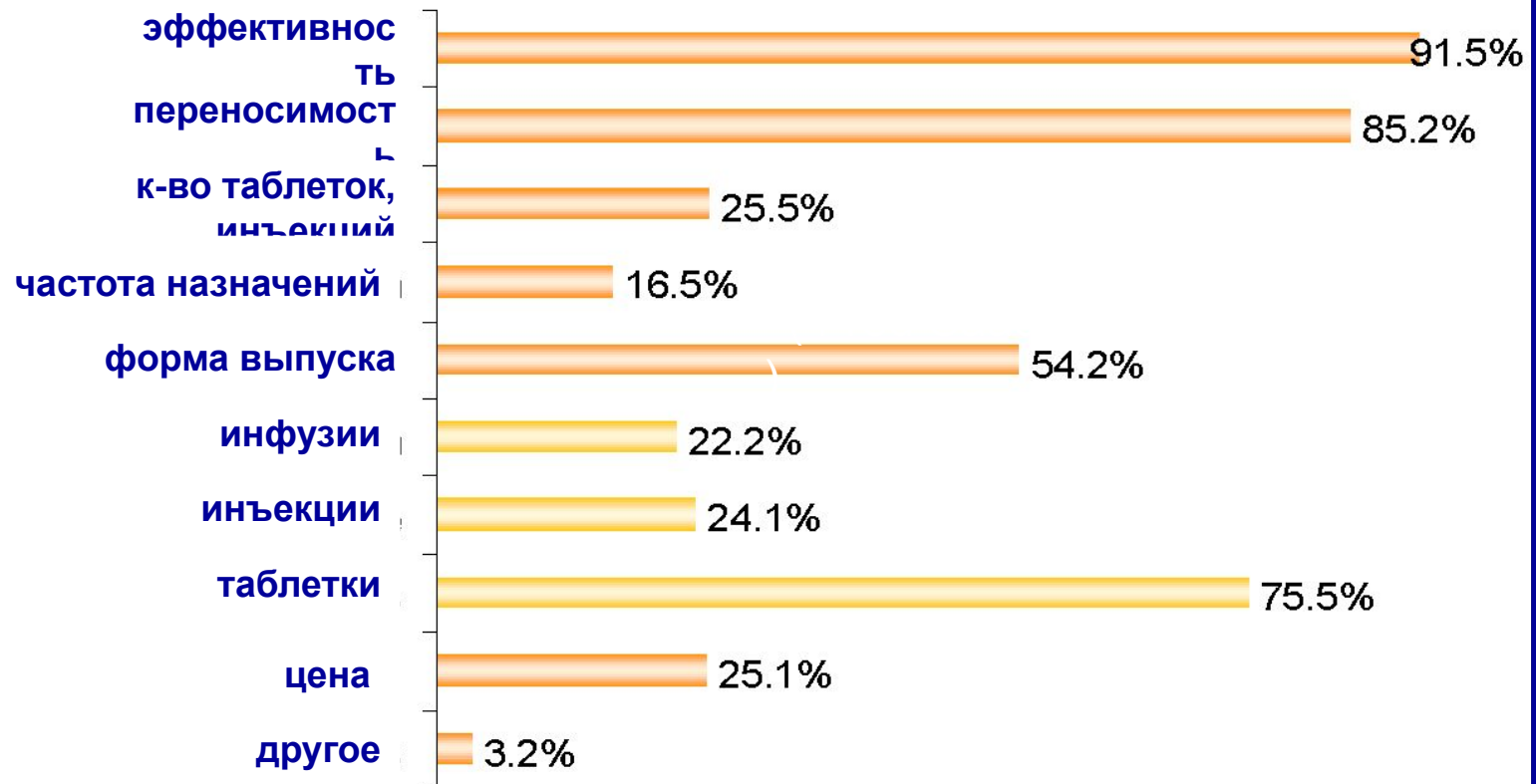
- Длительная терапия бисфосфонатами
- Сопутствующая химиотерапия
- Прием глюкокортикоидов
- Наличие воспалительных заболеваний полости рта
- Предшествующие стоматологические операции в ближайшие сроки до назначения бисфосфонатов

Частота побочных эффектов внутривенного Бондроната (сравнение с плацебо)



Body JJ et al. Ann Oncol 2003;14:1399–405
Diel I et al. Support Care Cancer 2003;11:415

Что важно для пациента в назначенном лечении?



Более того, качество жизни значит...



Заключение

- Бисфосфонаты последнего поколения (золендронат, бондронат) являются стандартом в комплексе терапии пациентов с костными метастазами;
- Современные бисфосфонаты отличаются высокой биодоступностью и хорошей переносимостью;
- Использование препаратов данной группы повышает качество жизни и улучшает результаты противоопухолевой терапии;
- Современные бисфосфонаты используются для профилактики костных осложнений и потенцирования эффекта цитотоксической терапии

**При назначении инфузионных
форм бисфосфонатов и
длительной терапии необходим
контроль азотемии и
исключение воспалительных
заболеваний полости рта**

**Современный бисфосфонат
бондронат не требует
динамического контроля
функции почек и может
использоваться в
таблетированной форме в
амбулаторных условиях**