

# 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

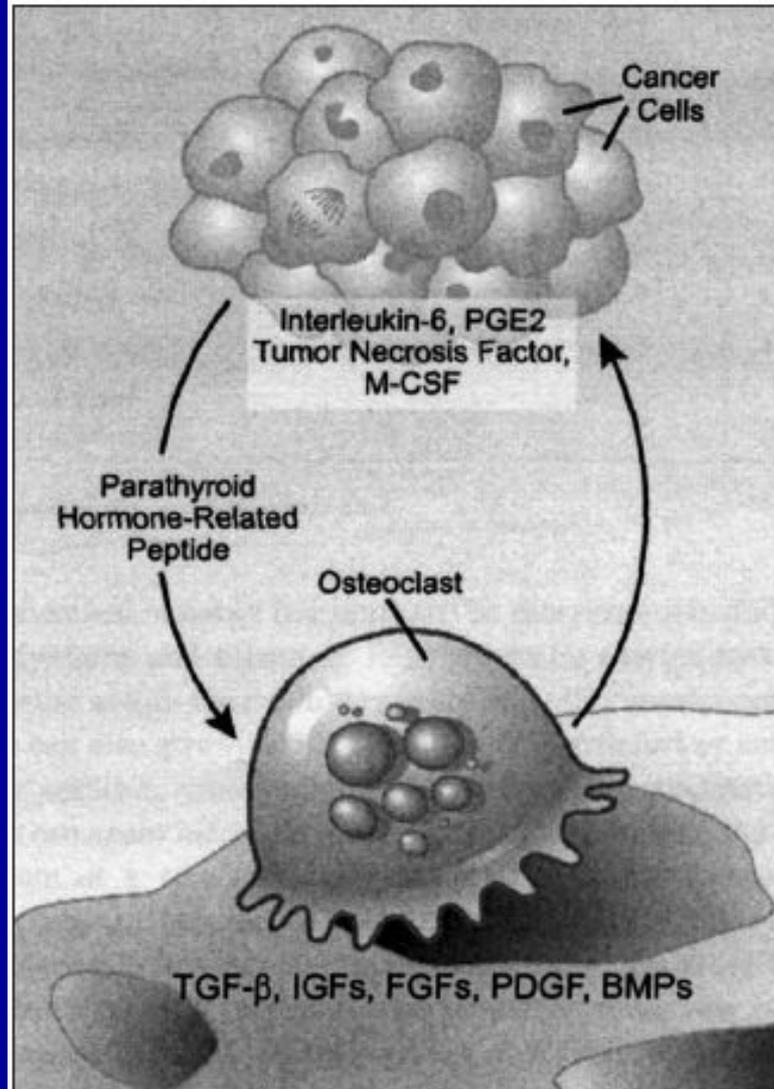


Рис. 1. Механизм костного метастазирования  
[по Roodman D.G., 2004]

PGE<sub>2</sub> – простагландины E<sub>2</sub>

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- $\beta$ , 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 непрямое 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

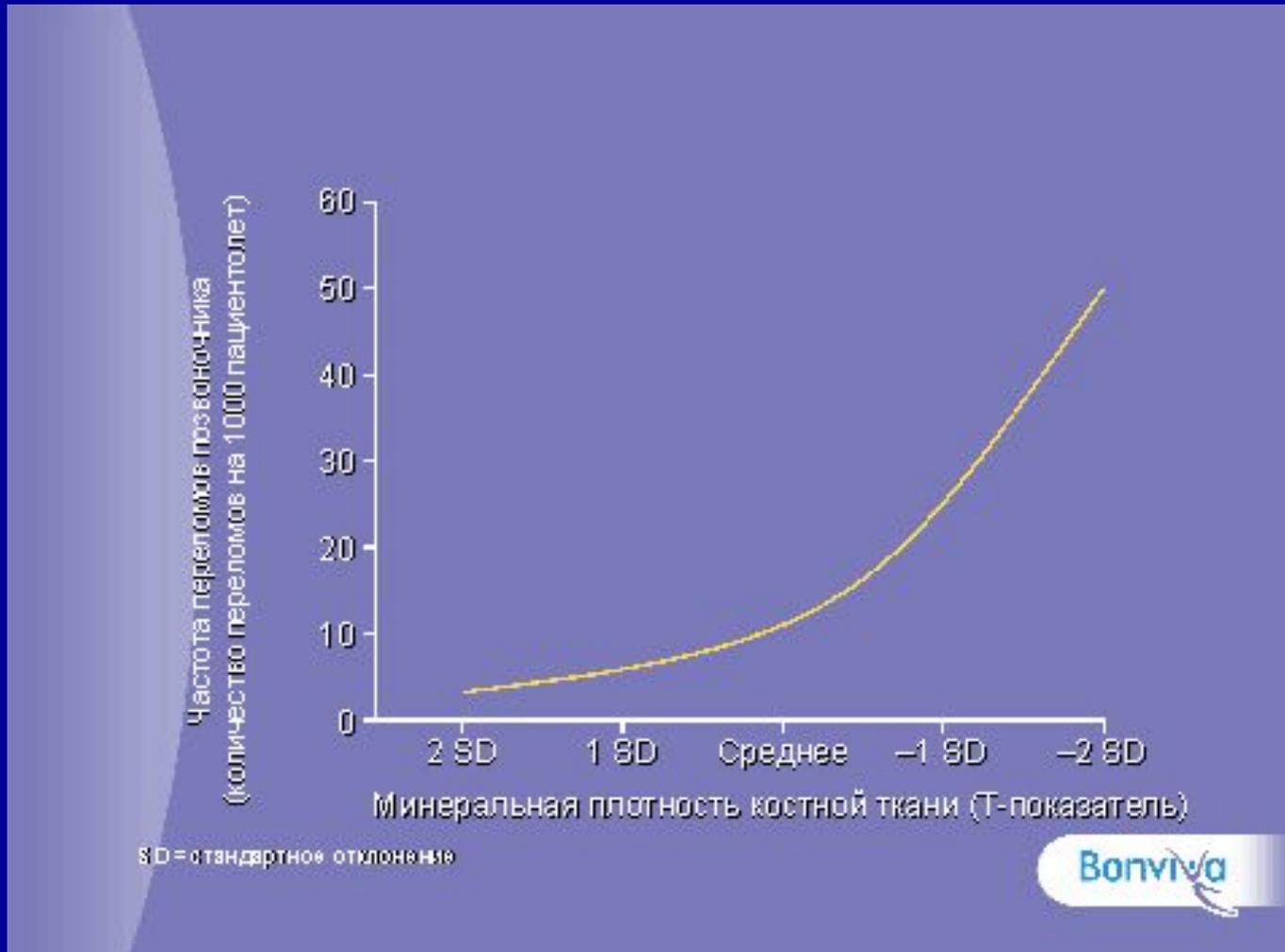
в пределах от -1,0 до -2,5 SD соответствуют  
остеопении

-2,5 SD – соответствует остеопорозу

Менее -2,5 – соответствует костным Mts

( рекомендации ВОЗ 1994г )

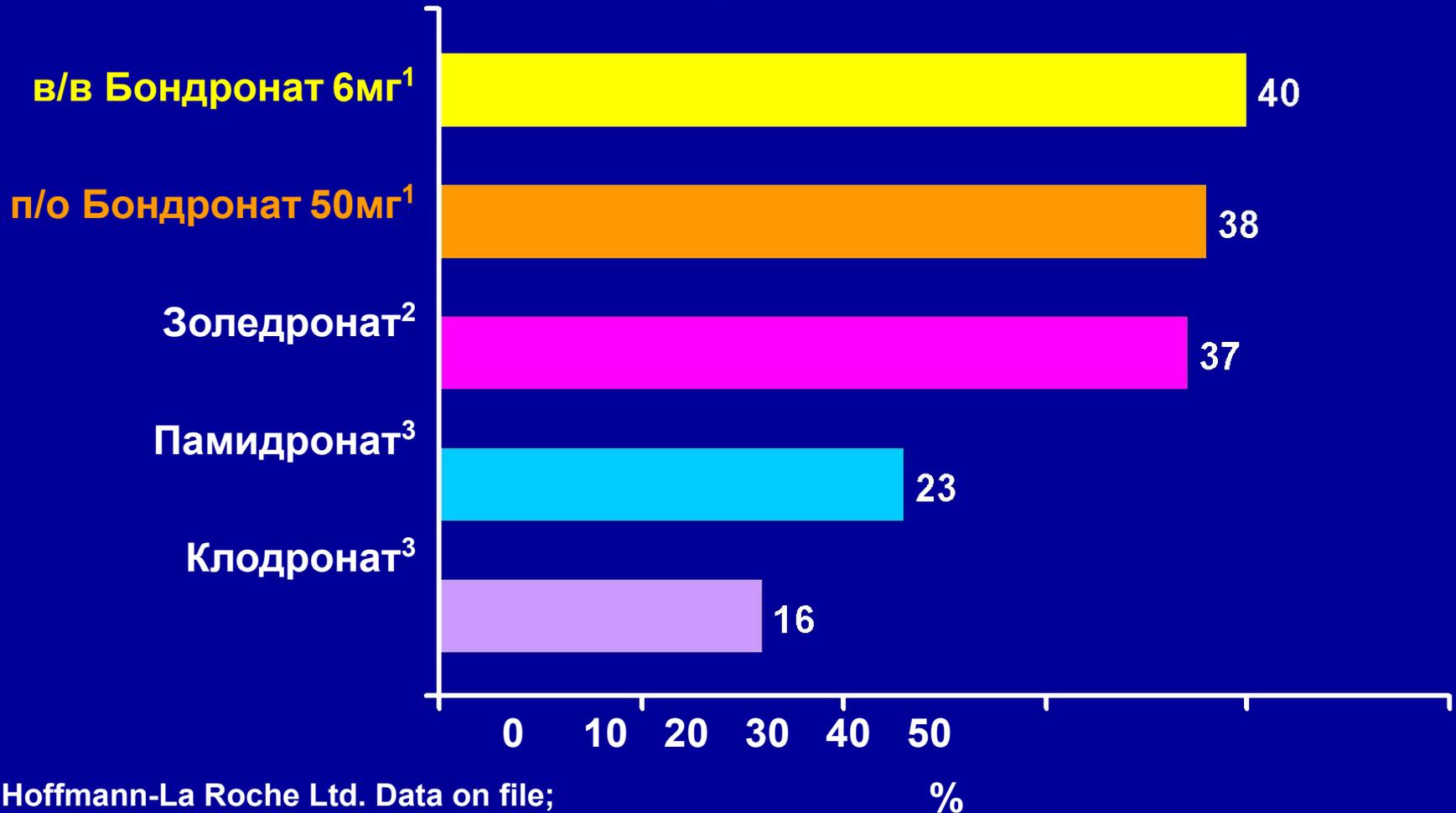
# Связь между минеральной плотностью костной ткани и частотой возникновения переломов.



# 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



<sup>1</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd. Data on file;

<sup>2</sup>Calculated from Coleman et al. SABCS 2002;

<sup>3</sup>Pavlakis 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

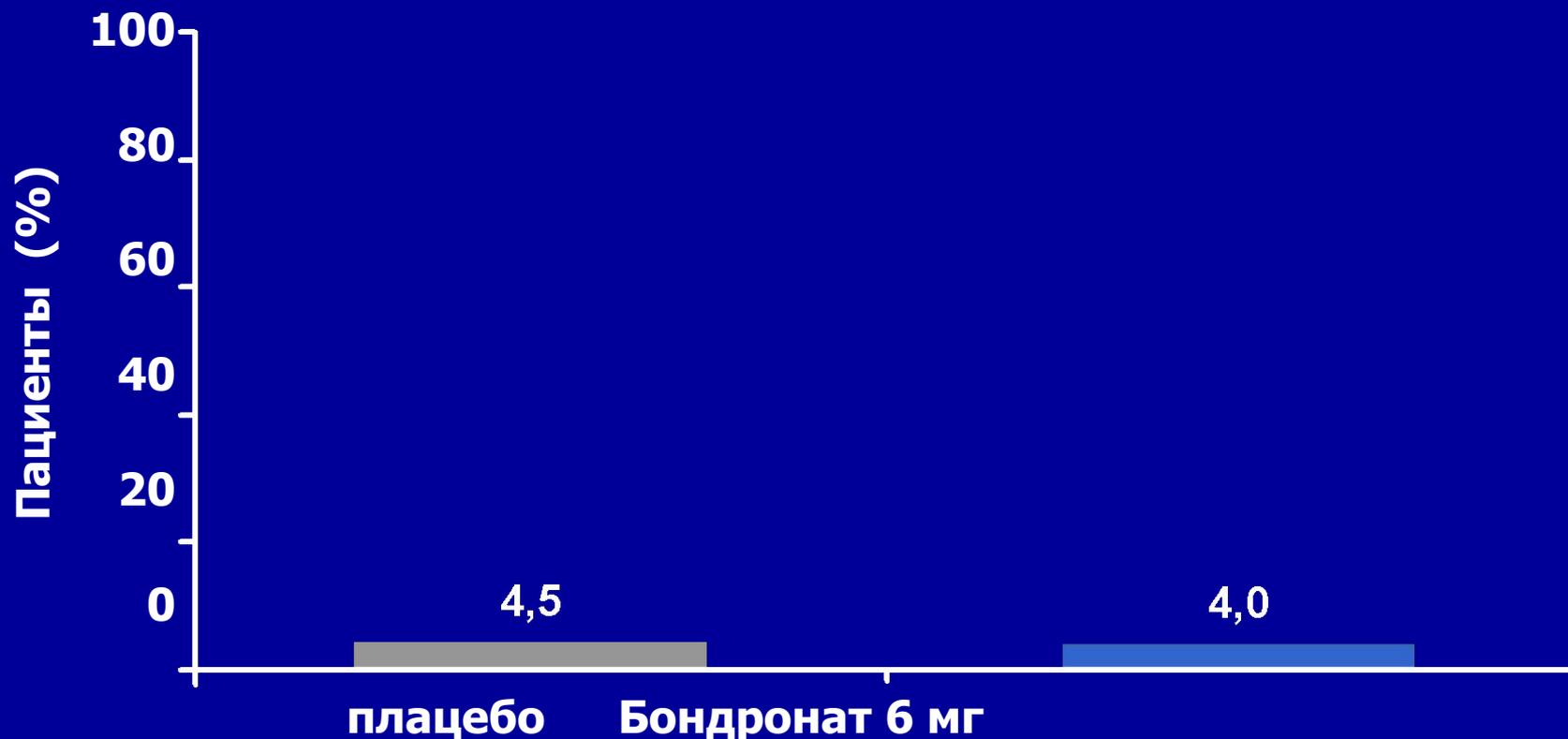
# Побочные эффекты

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

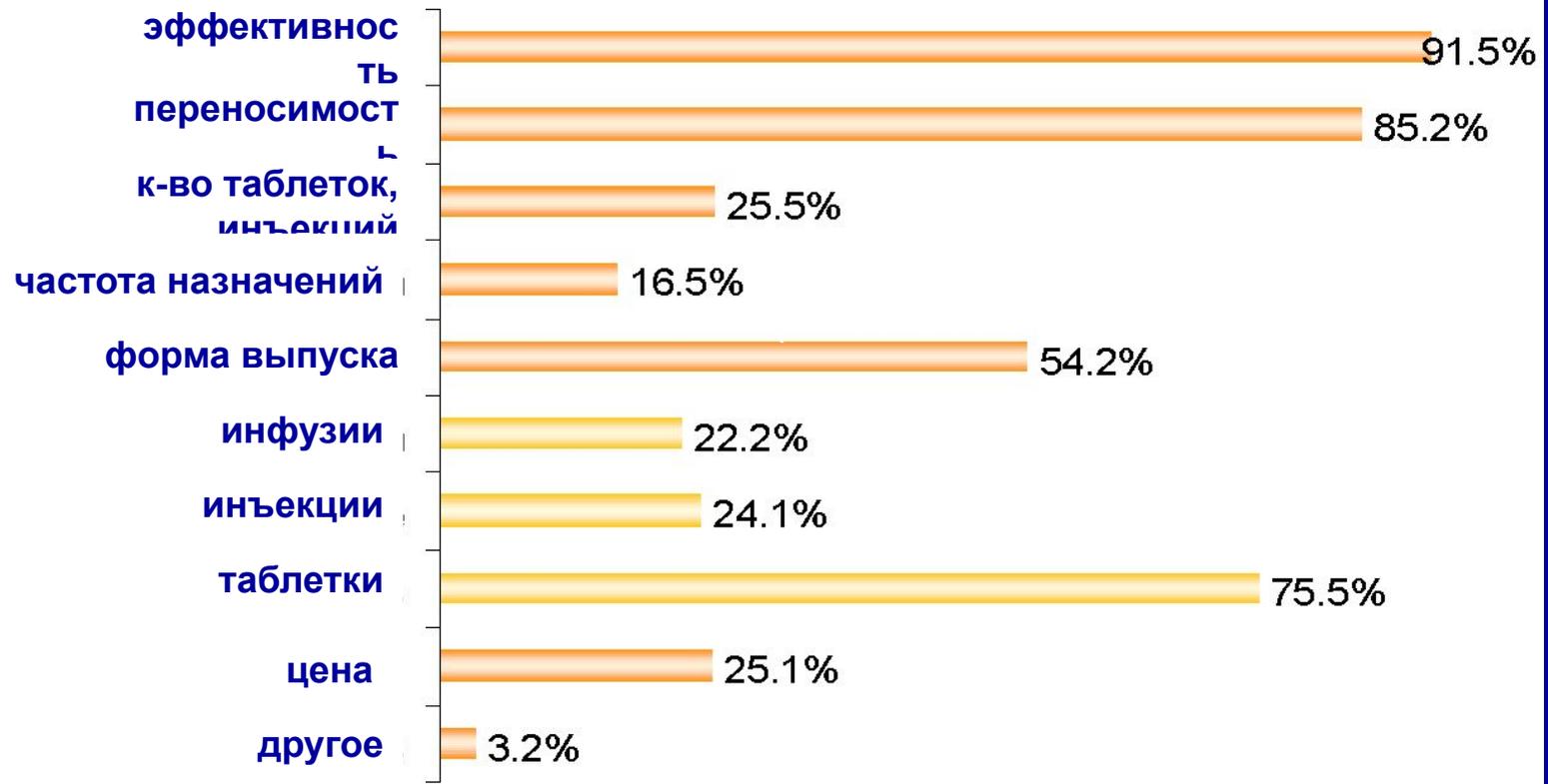
- Длительная терапия бисфосфонатами
- Сопутствующая химиотерапия
- Прием глюкокортикоидов
- Наличие воспалительных заболеваний полости рта
- Предшествующие стоматологические операции в ближайшие сроки до назначения бисфосфонатов

# 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**