

Patofyziologie kostní nádorové nemoci a možnosti farmakoterapie

Peter Grell

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Brno

Kongres traumatologie a muskuloskeletální radiologie

14. dubna 2016, Brno

Metastatické postižení skeletu u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním

- Ročně diagnostikovaných v ČR cca 55 000 zhoubných nádorů (mimo nemelanomových nádorů kůže)
- Incidence pokročilých/metastatických nádorů prsu, prostaty a plic v ČR cca 7500 ročně
- Cca 4500 pacientů ročně ohroženo vznikem kostních metastáz
- Asi u poloviny z nich přítomné postižení páteře

Metastatické postižení skeletu u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním

	Incidence kostních metastáz/postižení %	Medián přežití (měsíce)
Myelom	90	6 - 54
Ledvina	35	6 - 12
Melanom	35	6 - 24
Močový měchýř	40	6 - 9
Štítná žláza	42	9 - 40
Plíce	36	6 - 12
Mamma	73	12 - 60
Prostata	68	12 - 50



Více lytické

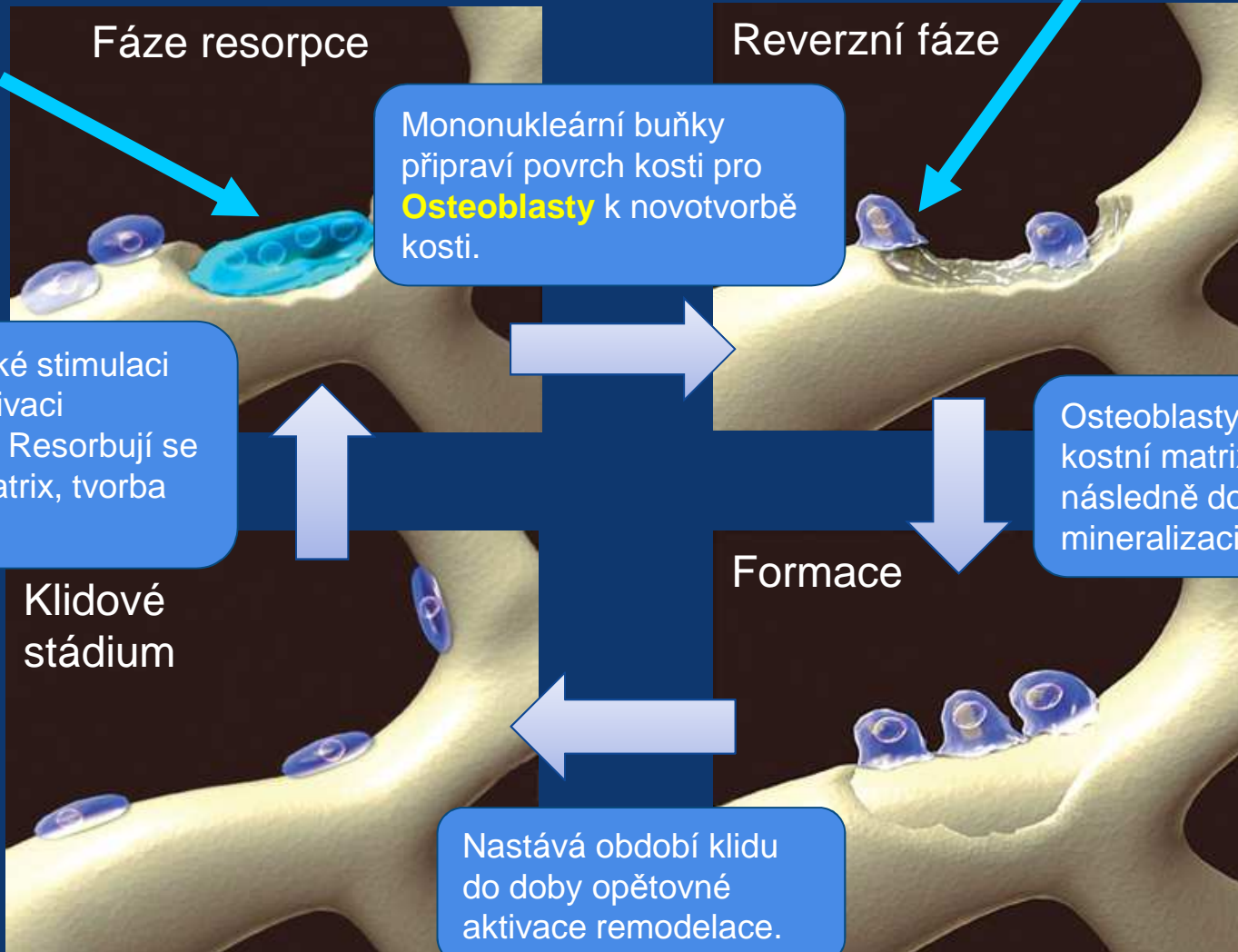


Více blastické

Formace normální kosti

+PTH, PTHrP
+PGE
+RANKL
+kalcitriol
+IL 6,8,11
-OPG

+Růstové faktory
+PTH
+BMF



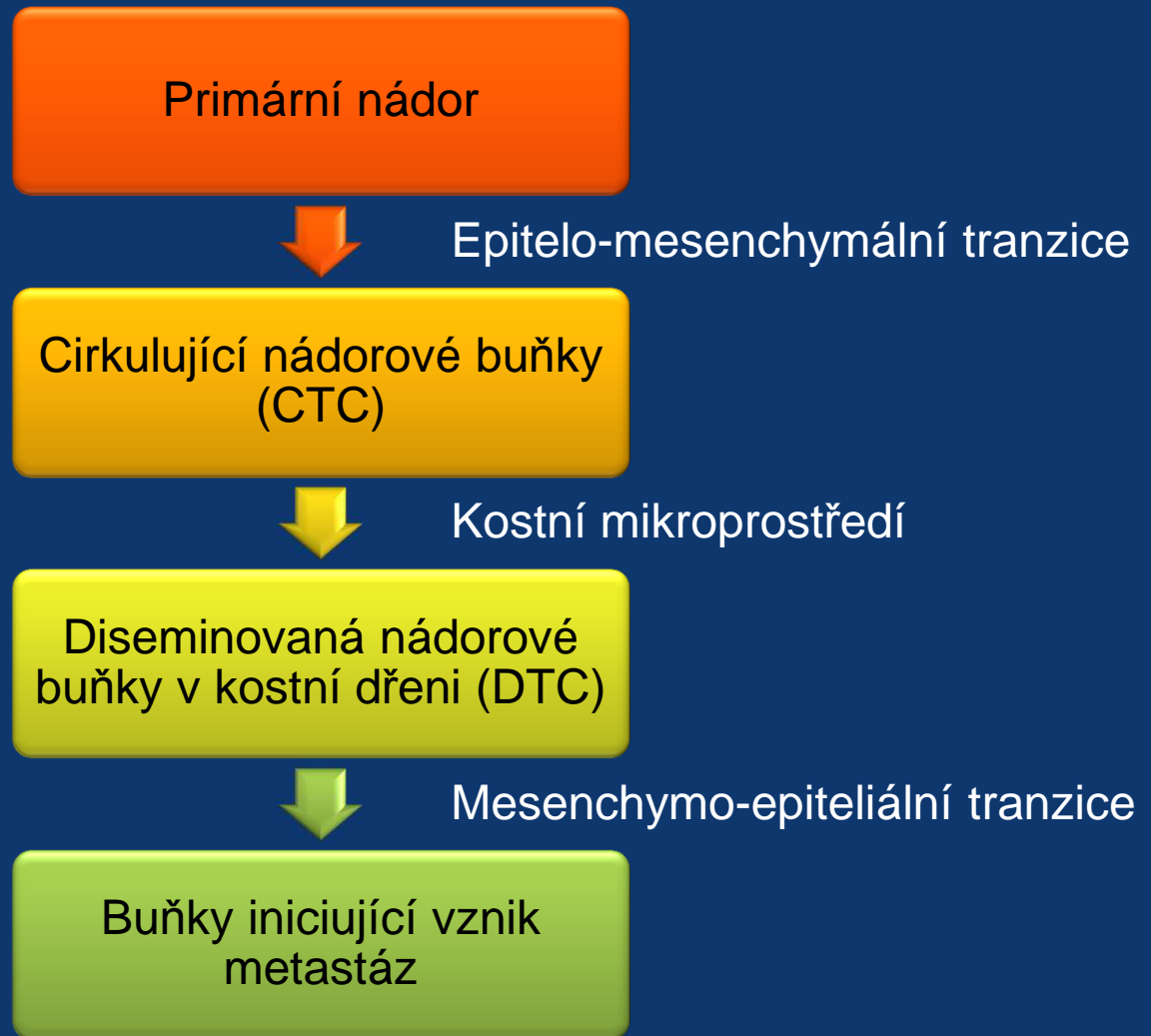
Po mechanické stimulaci dochází k aktivaci **Osteoklastů**. Resorbují se minerály a matrix, tvorba erodí.

Mononukleární buňky připraví povrch kosti pro **Osteoblasty** k novotvorbě kosti.

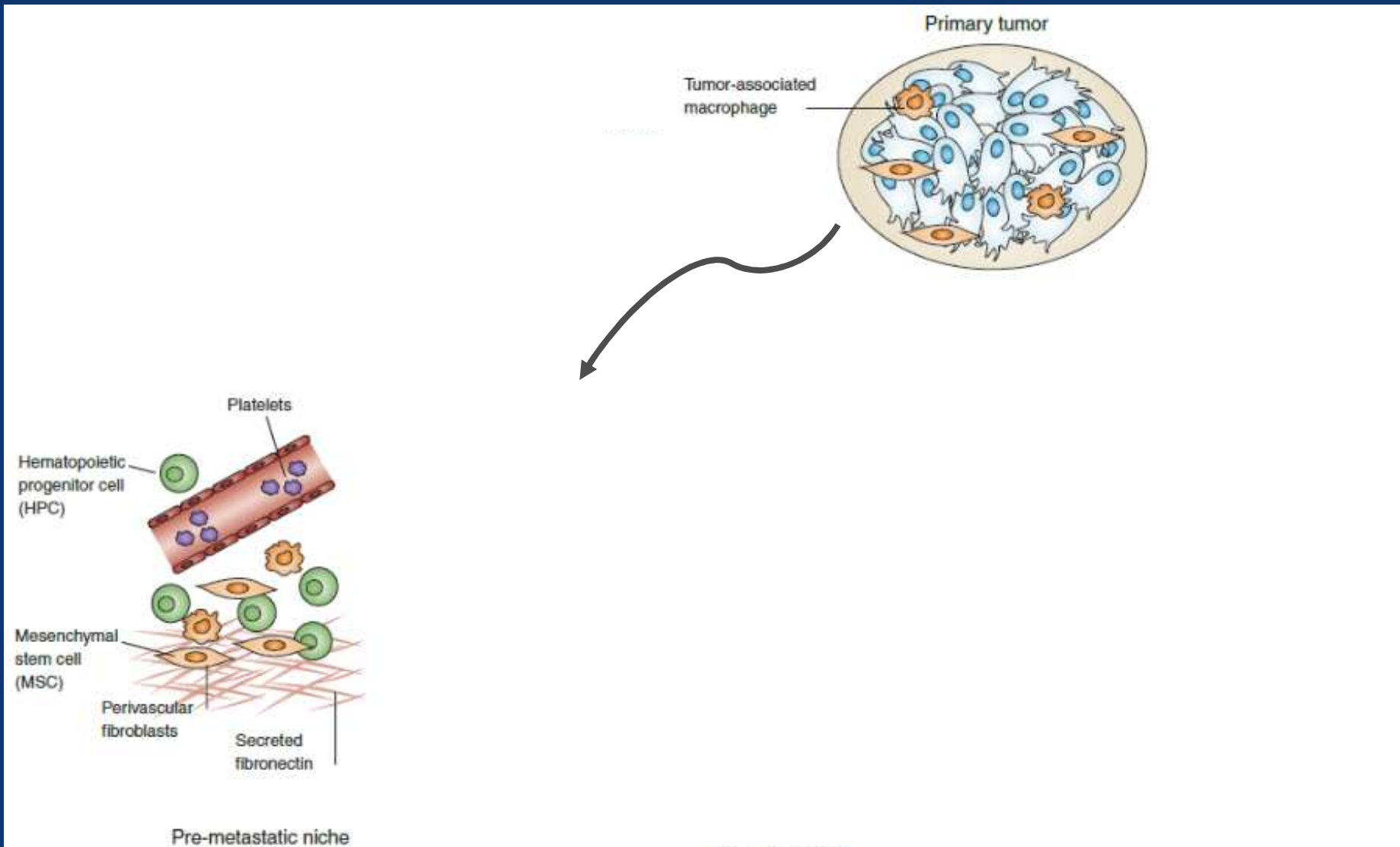
Osteoblasty formují kostní matrix a následně dochází k mineralizaci.

Nastává období klidu do doby opětovné aktivace remodelace.

Vznik vzdálených metastáz



Mechanismus metastázování



Vznik osteoblastické a osteolytické léze

Nádorové buňky



Osteoblastické faktory

- Endothelin-1
- Fibroblastický růstový faktor
- Kostní morfogenní protein
- Insulin-like růstový faktor

Kostní růstové faktory

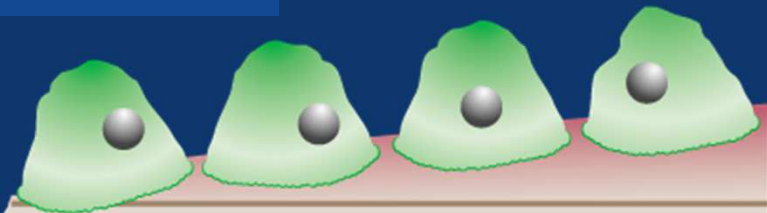
- Transforming growth factor- β
- Insulin-like růstový faktor
- Fibroblastický růstový faktor
- Deštičkový růstový faktor

Osteolytické faktory

- RANKL
- PTH-rP
- Interleukiny 6, 8, 11
- TNFs
- M-CSF



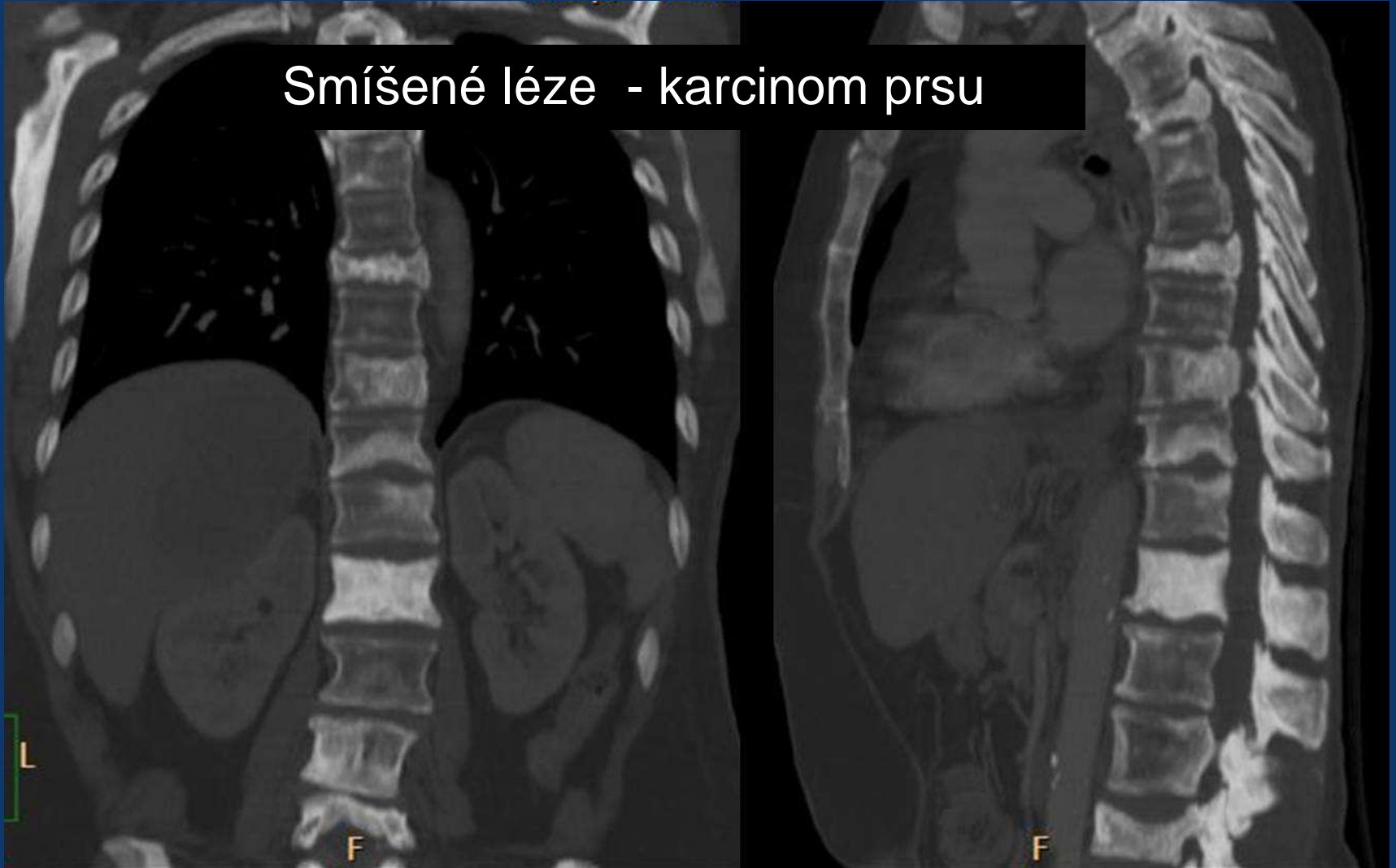
Osteoklasty



Osteoblasty

Osteoblastické a osteolytické léze

Smíšené léze - karcinom prsu



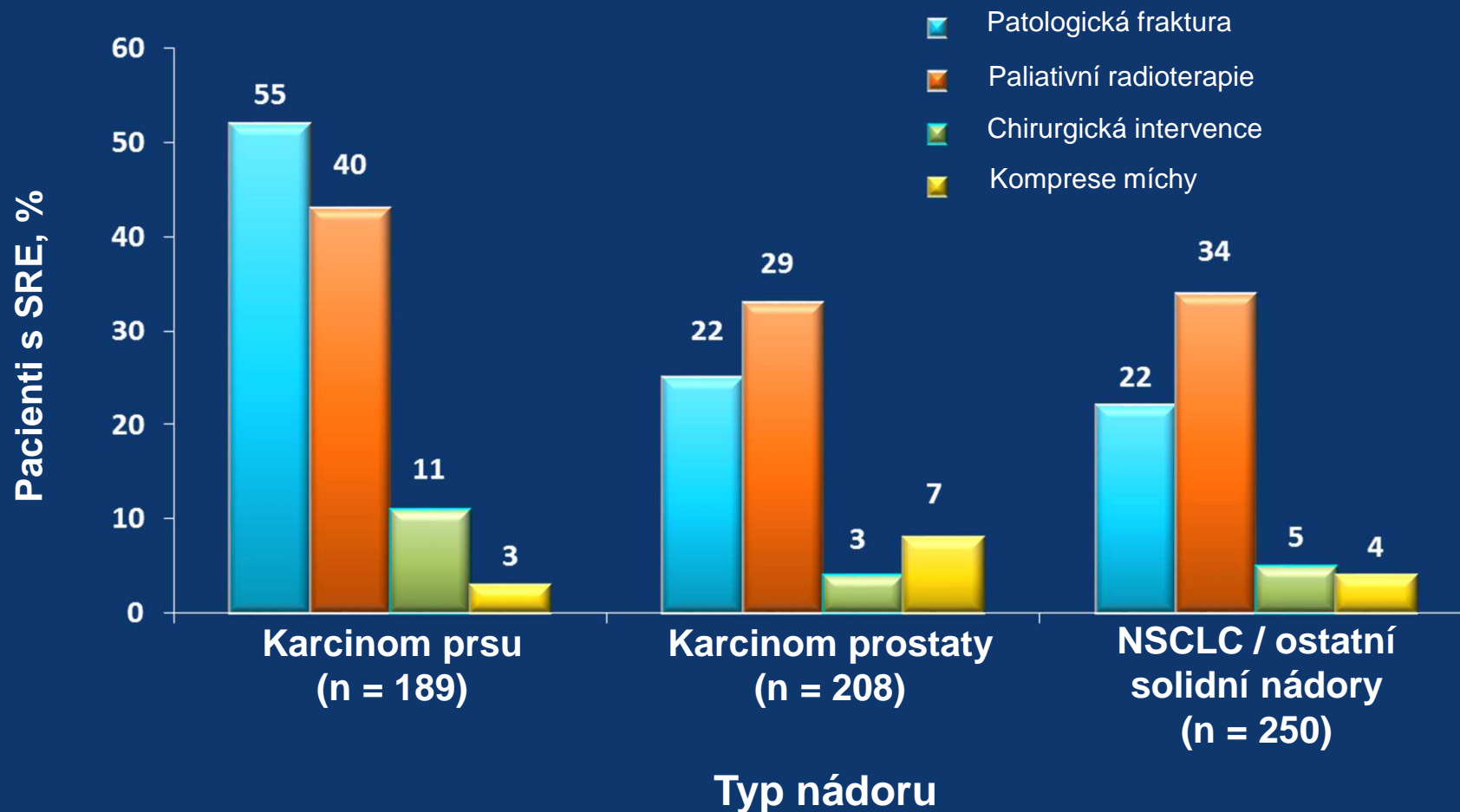
Distribuce kostních metastáz

- Odráží míru vaskularizace kostní dřeně
 - ↑ vaskularita - ↑ riziko mts
- Nejčastější lokality metastazování
 - Páteř 40 - 50%
 - Hrudní 70%, bederní 20%, krční 10%
 - Žebra 25 - 30%
 - Pánev 10 - 20%
 - Femur 5 - 10%
 - Kalva 3 - 5%

Komplikace kostních metastáz

- Bolest
- Skeletální příhody – Skeletal-related events (SRE):
 - Patologická fraktura
 - Komprese míchy
 - Paliativní radioterapie
 - Chirurgická intervence
- Hyperkalcémie
- Omezení mobility
- Funkční omezení
- Snížení kvality života

SRE u pacientů s nádorem (bez terapie)

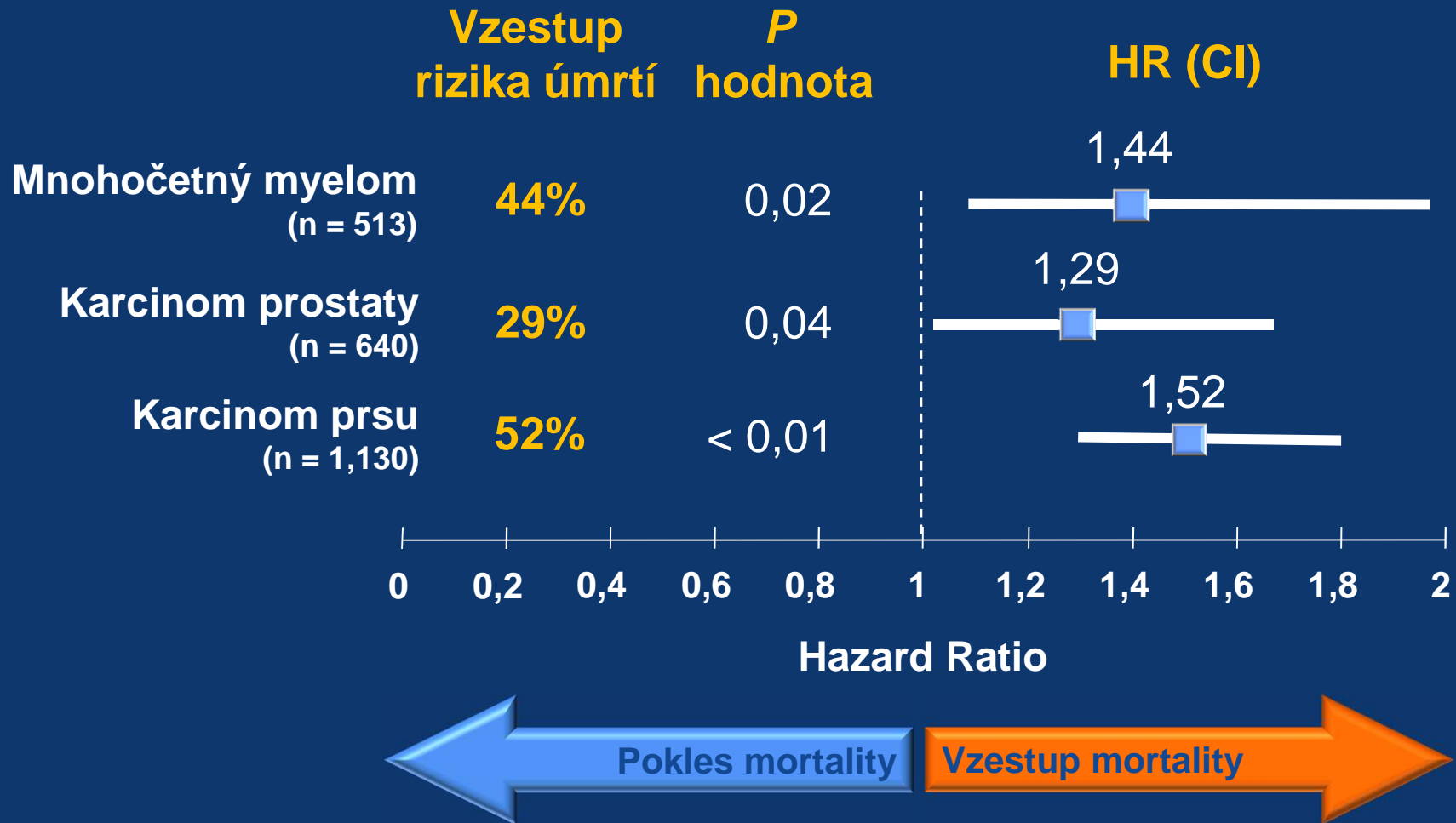


NSCLC - nemalobuněčný karcinom plic; SRE – kostní komplikace (skeletal-related event).

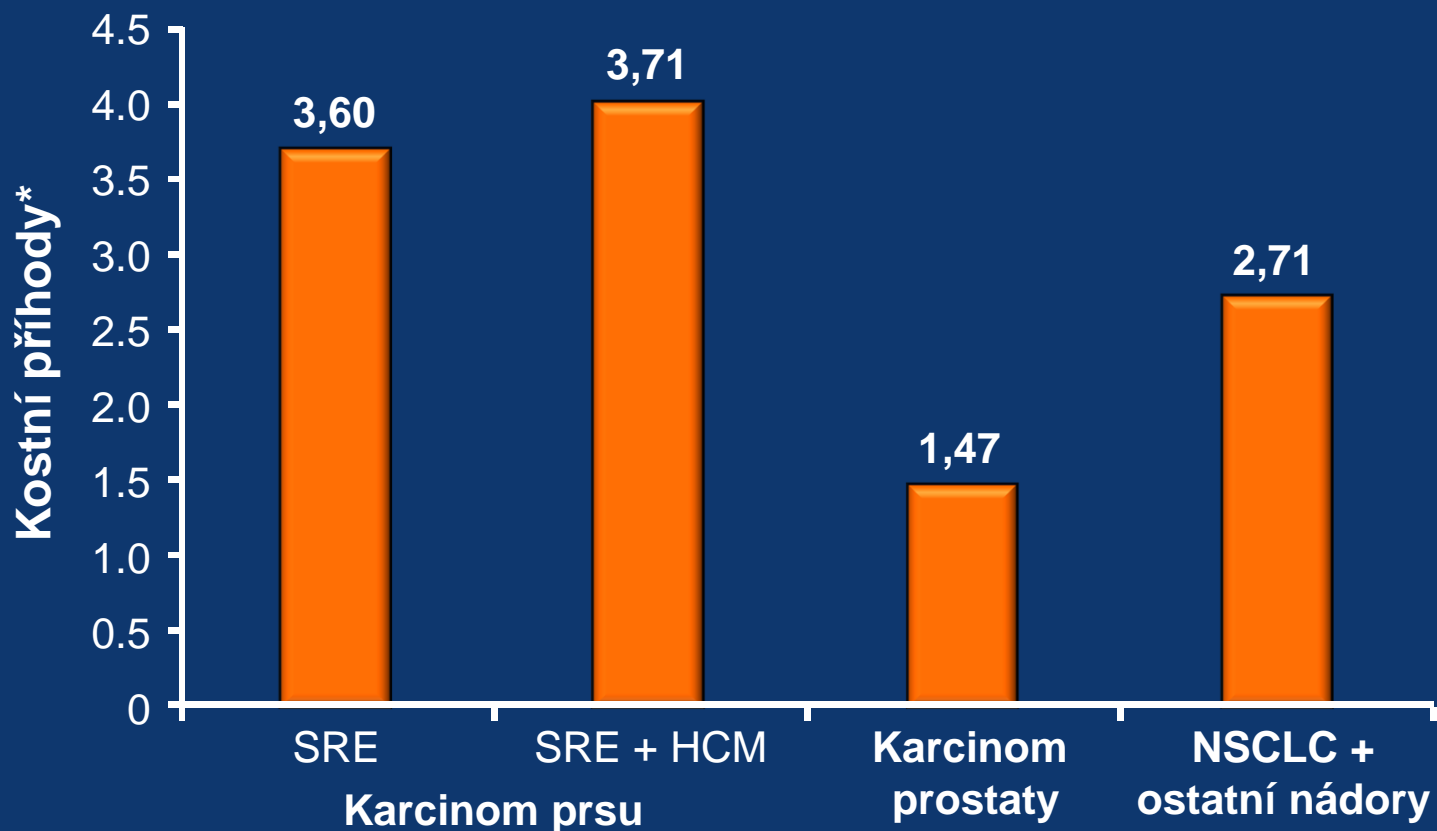
Výskyt SRE po 24 měsících pro karcinom prsu a prostaty, po 21 měsících pro NSCLC a ostatní solidní nádory

Theriault RL, et al. *J Clin Oncol* 1999;17(3):846-854; Saad F, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-82; Rosen LS, et al. *Cancer.* 2004;100(12):2613-21.

Vliv patologických fraktur na celkové přežití



U neléčených pacientů vznikají SRE opakovaně



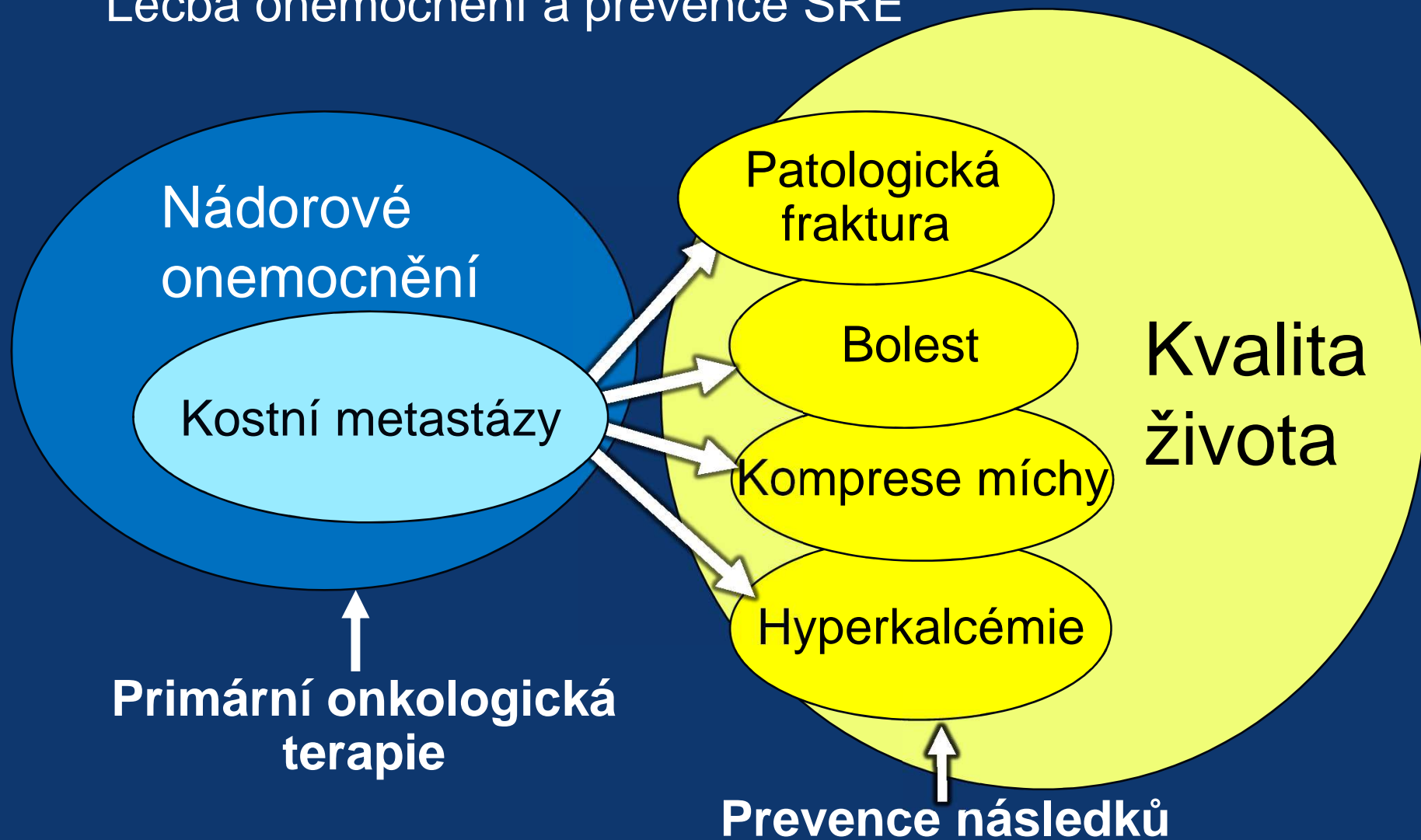
*Průměrný počet SRE u pacienta za rok

HCM – hyperkalcémie, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic

Theriault RL, et al. *J Clin Oncol* 1999;17(3):846-854; Saad F, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-82; Rosen LS, et al. *Cancer.* 2004;100(12):2613-21.

Optimální léčba pacientů s kostními metastázemi

Léčba onemocnění a prevence SRE



Nádorové
onemocnění

Kostní metastázy

Primární onkologická
terapie

Patologická
fraktura

Bolest

Komprese míchy

Hyperkalcémie

Kvalita
života

Prevence následků

Management pacientů s kostním postižením

Multidisciplinární přístup:

- Klinický onkolog
- Radiolog
- Chirurg/ortopéd
- Radiační onkolog
- Neurolog

Zhodnocení:

- Rozsah postižení
- Posouzení rizika patologické fraktury
- Zvolení adekvátního léčebného postupu
 - Chirurgická intervence
 - Radioterapie
 - Systémová terapie

Systemová terapie kostních metastáz

- Systemová onkologická terapie
- Léčba cílená na kosti (bone targeted drugs) nebo kosti modifikující terapie (bone modifying agents)

- Bisfosfonáty
- Inhibitory RANKL
- (Radionuklidy)

Součástí komplexní protinádorové terapie:

- Snižují riziko SRE
- Oddalují nástup SRE
- Zlepšení funkčního stavu
- Zlepšují kvalitu života
- Protinádorový efekt (?)

Bisfosfonáty

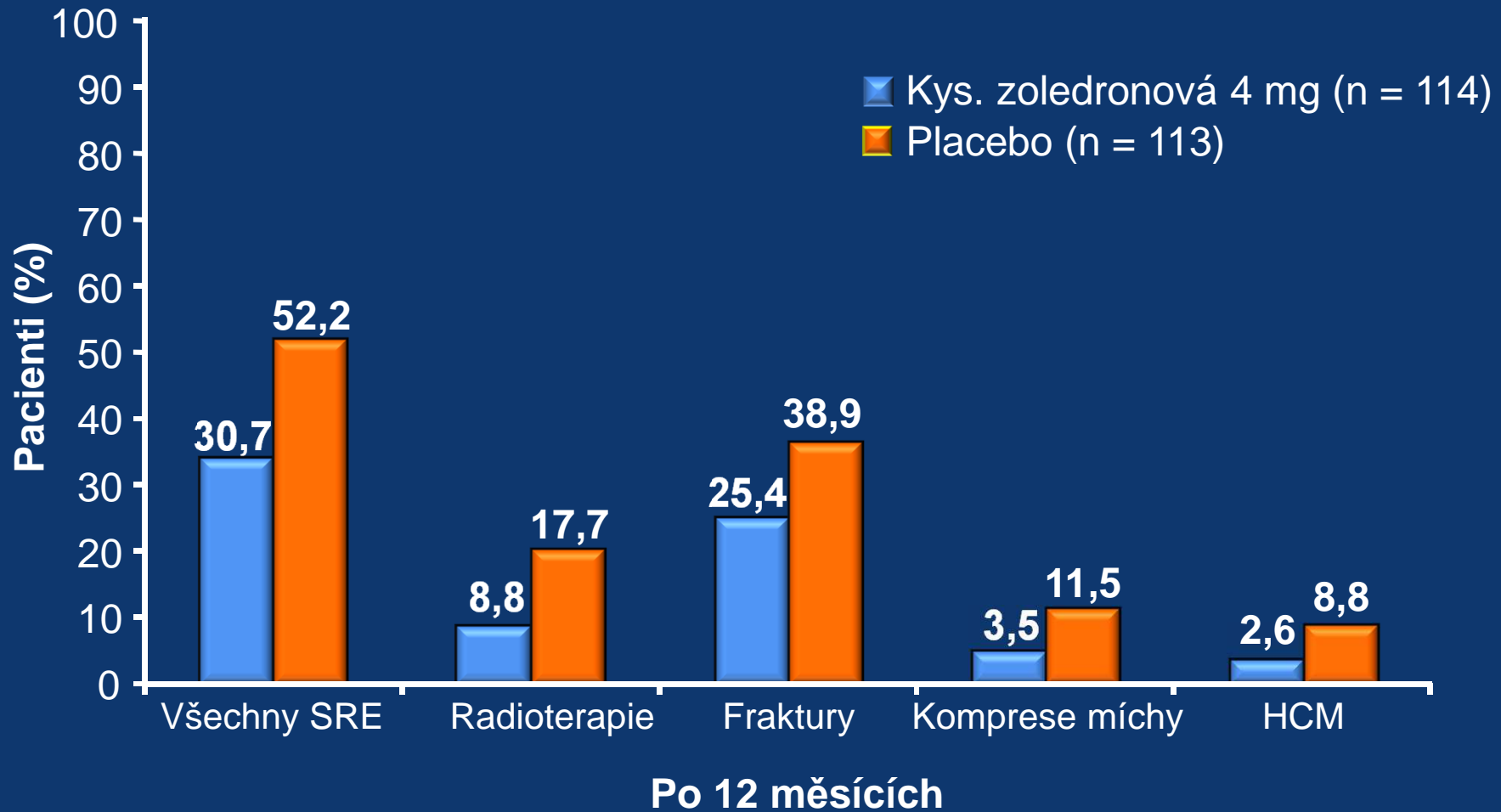
- analoga pyrofosfátu:
- I. generace – nedusíkaté: klodronát PO
- II. generace – aminobisfosfonáty: Pamidronát IV, Ibandronát PO a IV
- III. generace -- **kyselina zoledronová IV** (4mg á 4 týdny)

- Mechanizmy působení:
- Inhibice resorpce minerální kostní hmoty
- Indukce apoptózy osteoklastů
- Inhibice diferenciací prekursorů osteoklastů a jiných mesenchymálních buněk

- Inhibice vazby mezi nádorovými buňkami a kostní matrix
- Antiproliferativní a proapoptotický efekt na nádorové buňky
- Inhibice migrace a invazivity nádorových buněk

- Inhibice angiogeneze
- Stimulace expanze imunitních $\gamma\delta$ T-buněk

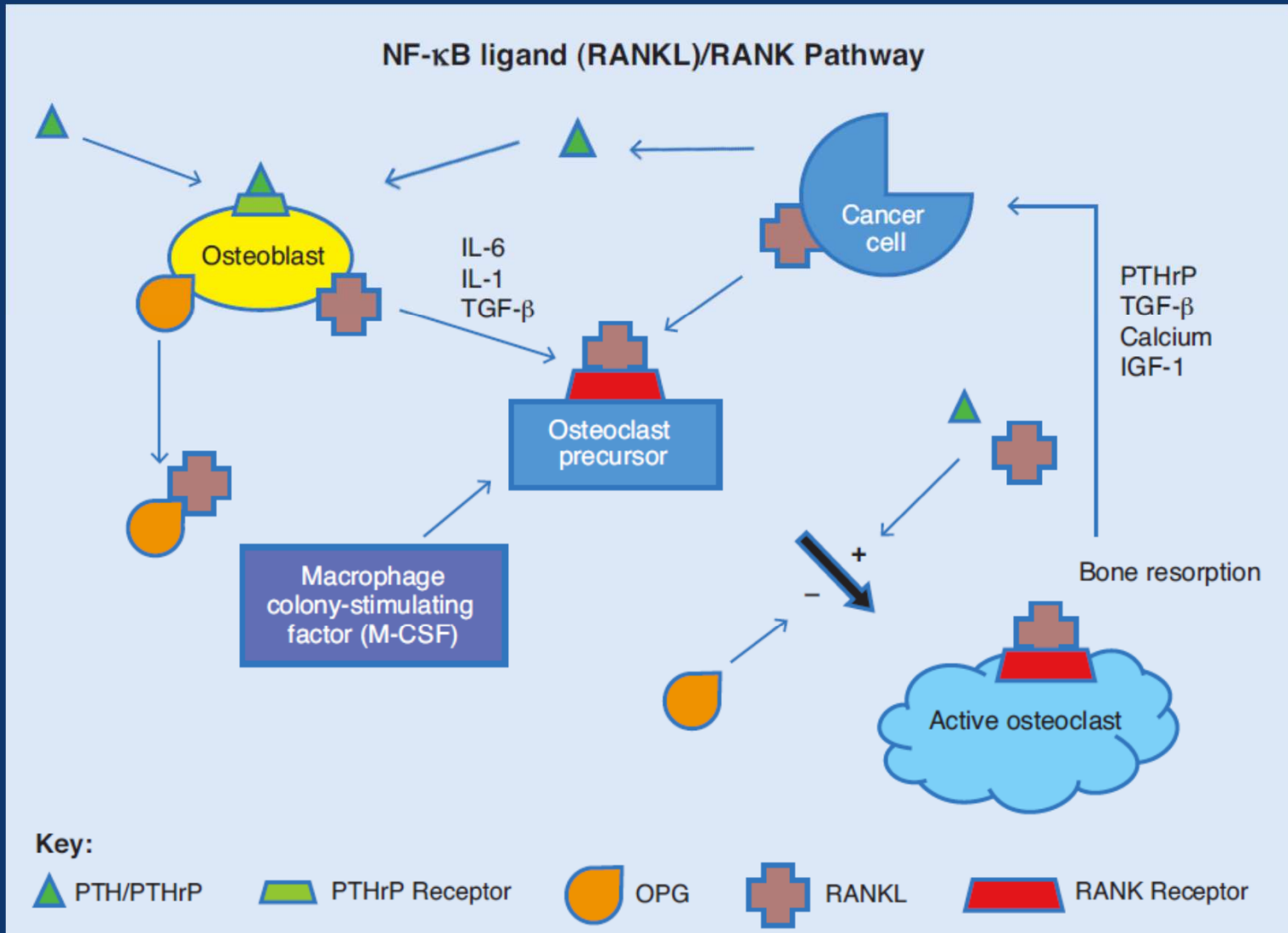
Kys. zoledronová u pacientů s pokročilým karcinomem prsu – redukce SRE



RANKL inhibitor - denosumab

- Humánní rekombinantní monoklonální protilátka (IgG2)
- Blokování ligandu pro receptor aktivující nukleární faktor KappaB - RANKL
- Inhibuje kostní resorpci cestou inhibice funkce, formace a přežívání osteoklastů

RANK/RANKL signální dráha



Studie fáze III srovnávající kys. zoledronovou a denosumab

- Pacienti s kostními mts:
 - Karcinom prsu
 - Karcinom prostaty
 - Jiné solidní nádory nebo mnohočetný myelom
 - Bez předchozí léčby bisfosfonáty
- (N = 5723)**

Denosumab 120 mg SC + Placebo IV q4w
(n = 2862)

Suplementace kalcíem a vitamínem D

Kys. zoledronová 4 mg IV + Placebo SC q4w
(n = 2861)

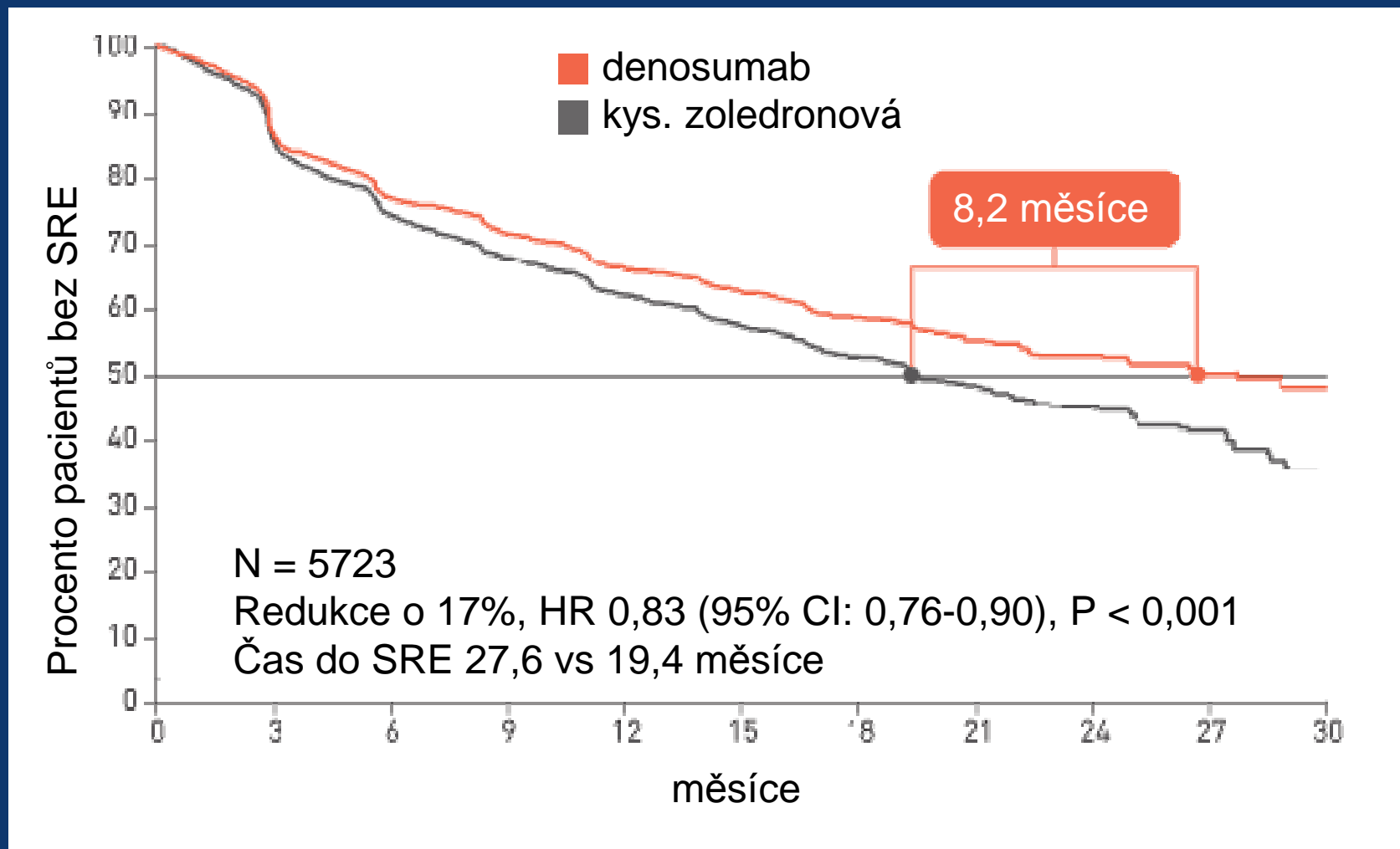
1° Endpoint

- Čas do první on-study SRE (noninferiorita)

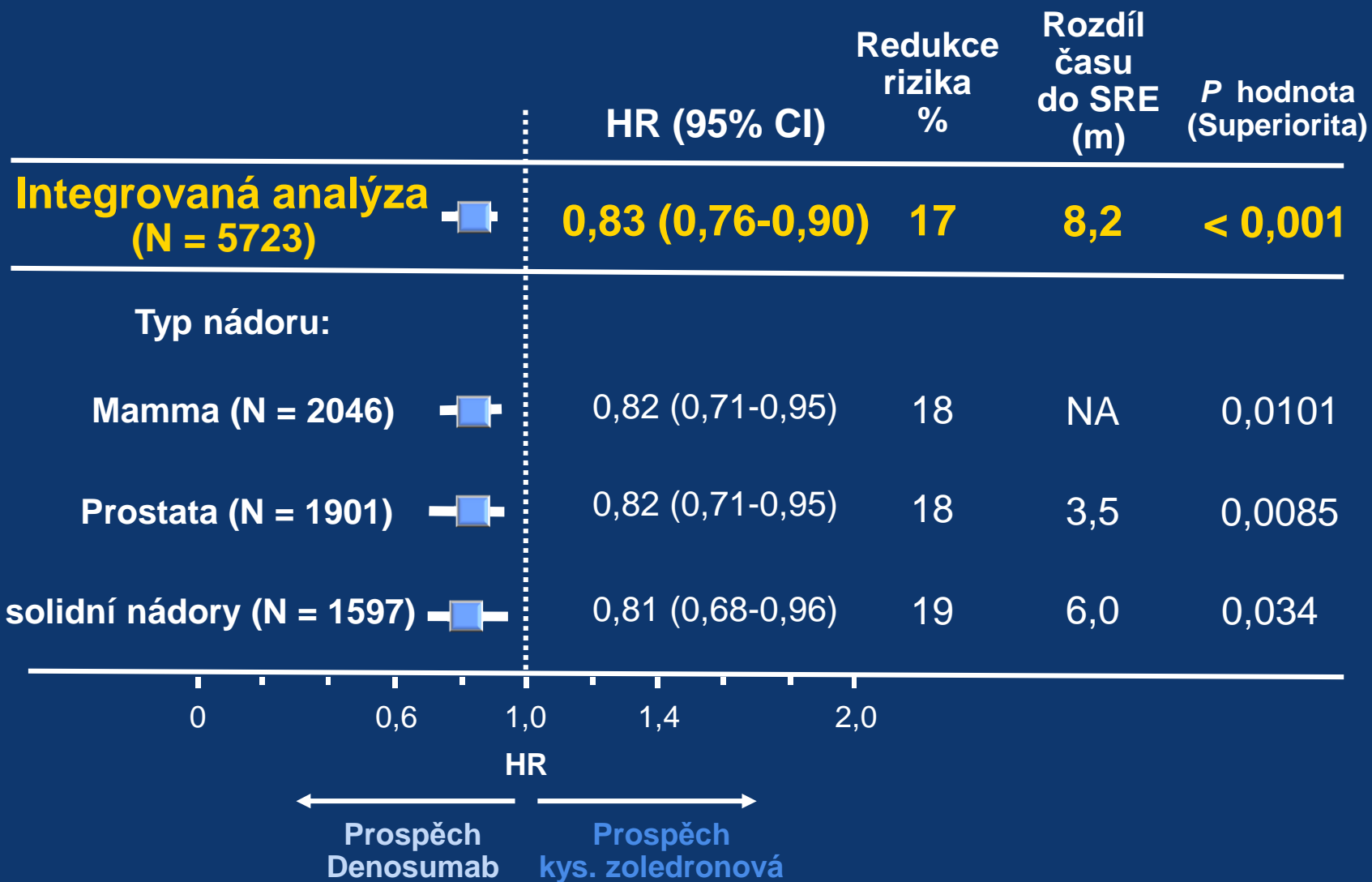
2° Endpoint

- Čas do první on-study SRE (superiorita)
- Čas do první a následné on-study SRE (superiority)

Denosumab vs ZA – čas do vzniku první SRE



Riziko prvé on-study SRE dle nádoru



Nežádoucí účinky denosumab vs bisfosfonáty

NÚL	Denosumab	Kys. zoledronová	RR	P
Všechny NÚL grade 3 a 4	64,4 %	68,5%	0,97	0,51
Reakce akutní fáze	8,3 %	19,9 %	0,42	<0,00001
Renální toxicita	9,2 %	11,8 %	0,76	0,03
Hypokalcémie	9,3 %	4,9 %	1,9	<0,00001
Osteonekróza čelisti	1,8 %	1,3 %	1,4	0,11
NÚL vedoucí k ukončení terapie	10,6 %	13,7 %	0,82	0,005

Reakce akutní fáze: subfebrilie až febrilie, bolesti svalů a kloubů, nauzea, únava

Další méně časté NÚL: fibrilace/flutter síní, záněty oka, atypické fraktury femuru

Závěr

- Vysoký výskyt kostních metastáz u pacientů s pokročilými nádory
- SRE spojené s ↑ morbiditou a ↓ kvalitou života
- Opakovaný výskyt SRE během historie onemocnění
- Výskyt patologické fraktury spojen se zkráceným celkovým přežitím

Závěr

- Multidisciplinární přístup
 - Klinický onkolog
 - Radiolog
 - Chirurg/ortopéd
 - Radiační onkolog
 - Neurolog
- Spondylo-onkologická komise ve spolupráci MOÚ a FN Brno
- Každých 14-dní ve čtvrtek v MOÚ (i pro pacienty mimo MOÚ a FNB !!!)

Děkuji za pozornost