



***Rak piersi i prostaty –
prewencja utraty masy kostnej i leczenie
przerzutów***

Dr med. Waldemar Misiorowski

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie



Szkielet jest najczęstszą lokalizacją przerzutów nowotworów złośliwych

Nowotwór pierwotny	Odsetek
sutek	50 - 85
płuco	30 - 50
prostata	50 - 70
chłoniak	50 - 70
nerka	30 - 50
tarczycza	40
czerniak	30 - 40
pęcherz moczowy	12 - 25

Choroba nowotworowa a kość

- choroba przerzutowa:
wzajemna relacja nowotwór – tkanka kostna
- czynność sekrecyjna nowotworu,
a homeostaza wapniowa i metabolizm kostny
- leczenie p/nowotworowe, a tkanka kostna



„SEED AND SOIL THEORY”

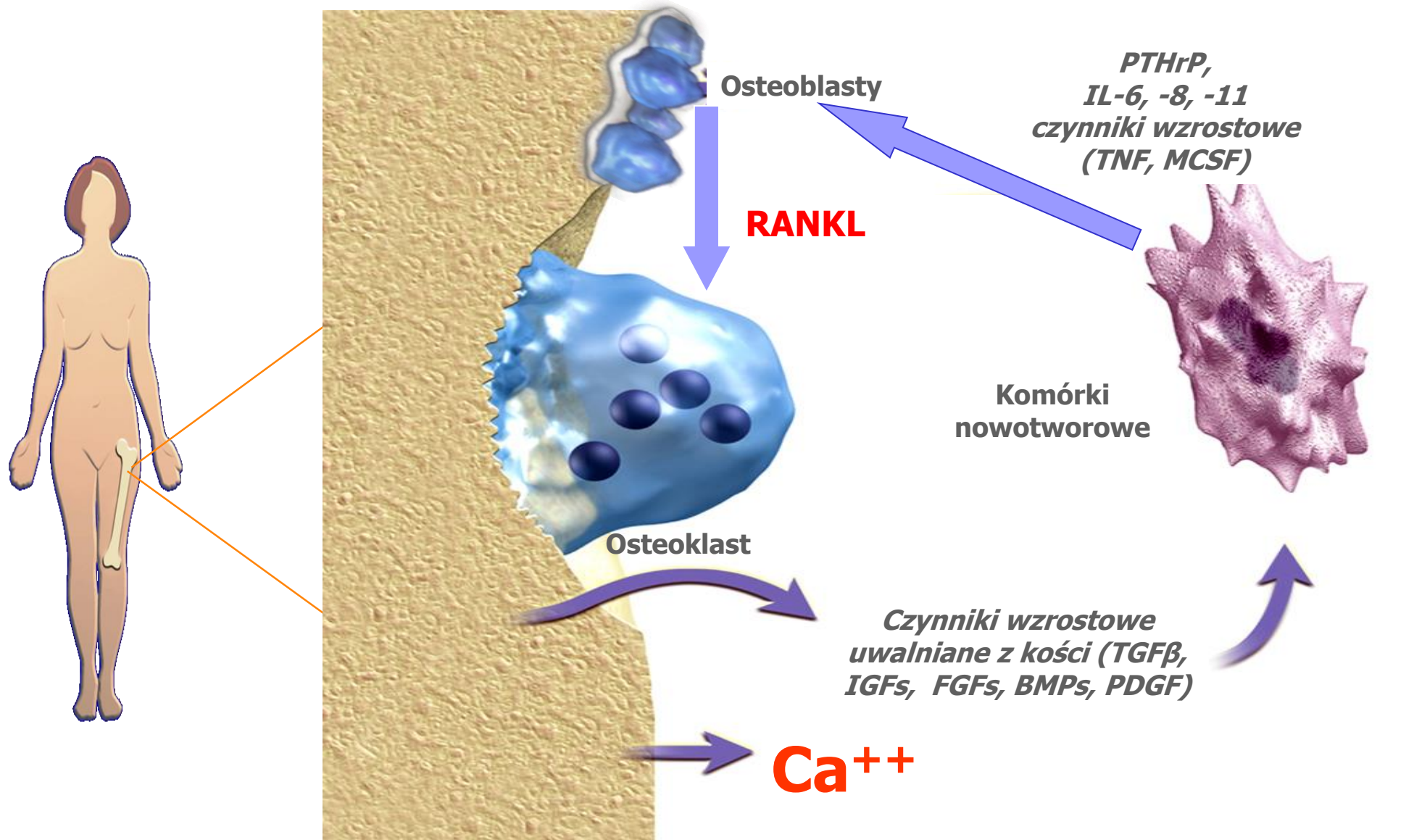
Stephen Paget
M.D., F.R.C.S.
1855-1926



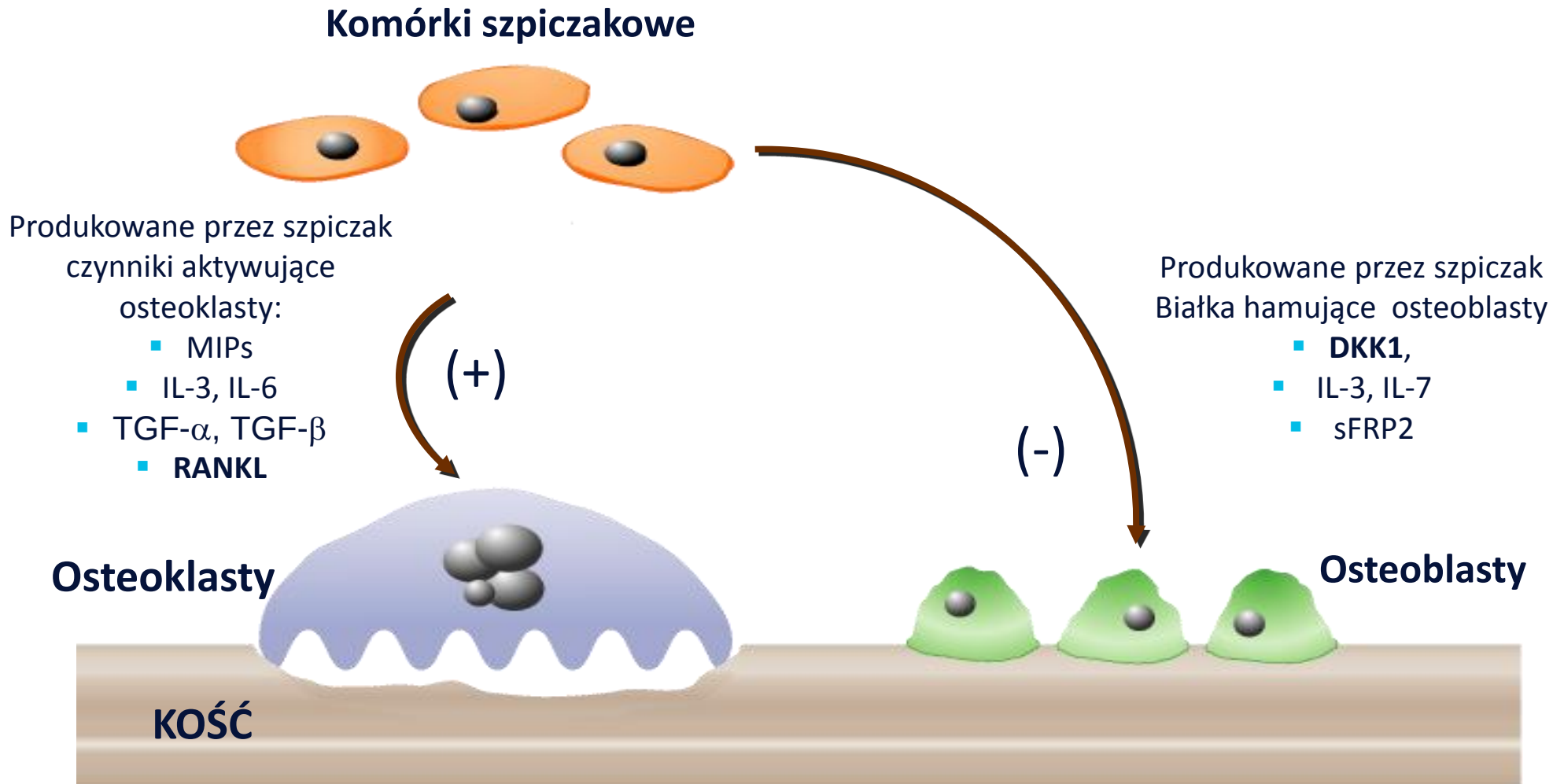
“the best work in pathology of cancer is done by those who...
are studying the nature of the seed...[the cancer cell], the
observations of the properties of the soil... [the secondary organ]
may also be useful”...

Lancet 23 March 1889; 133(3421): 571-573

„Błędne koło” destrukcji kości w chorobie nowotworowej

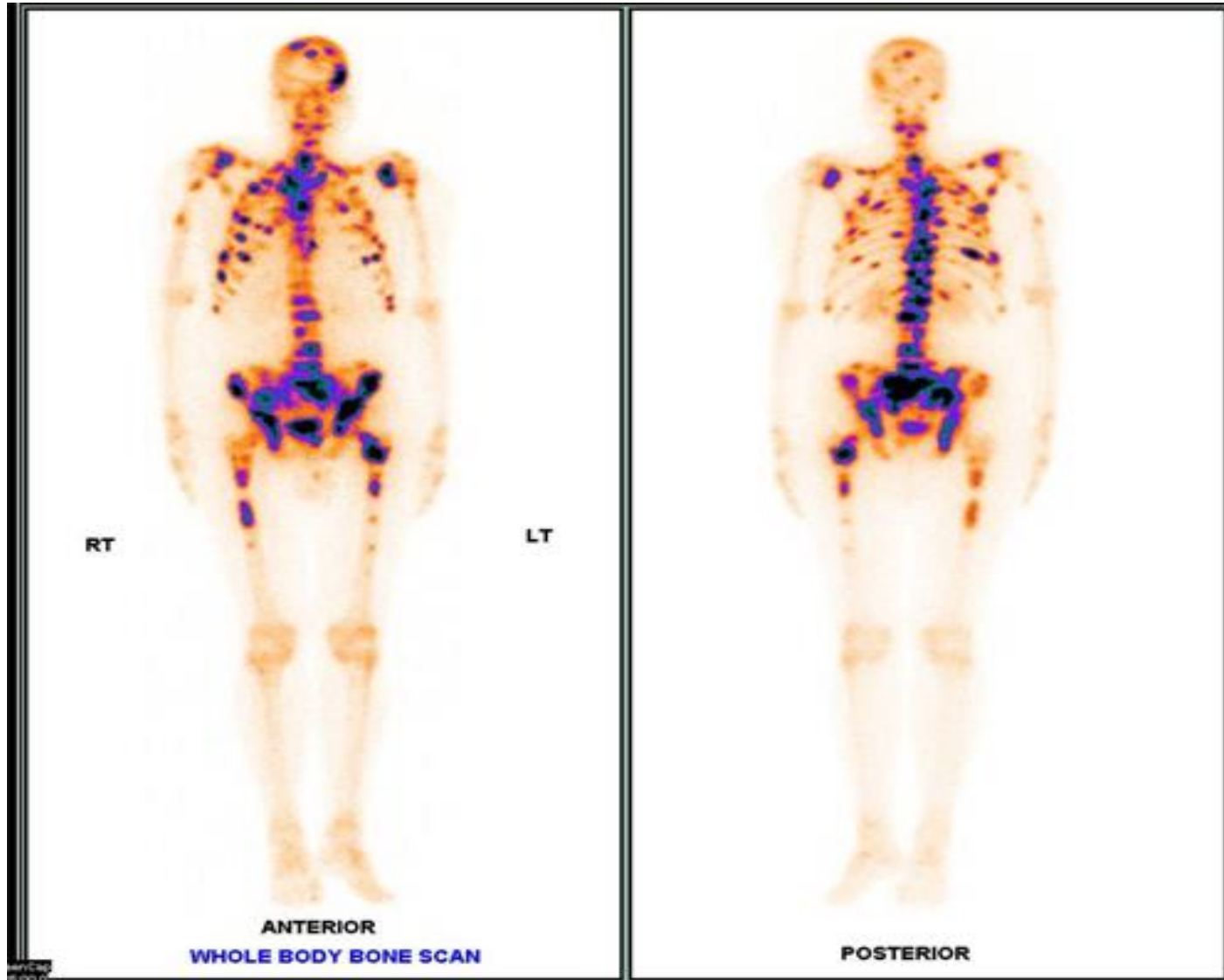


Niszczenie kości w przebiegu szpiczaka mnogiego (plazmocytoza)



Scyntygrafia kości

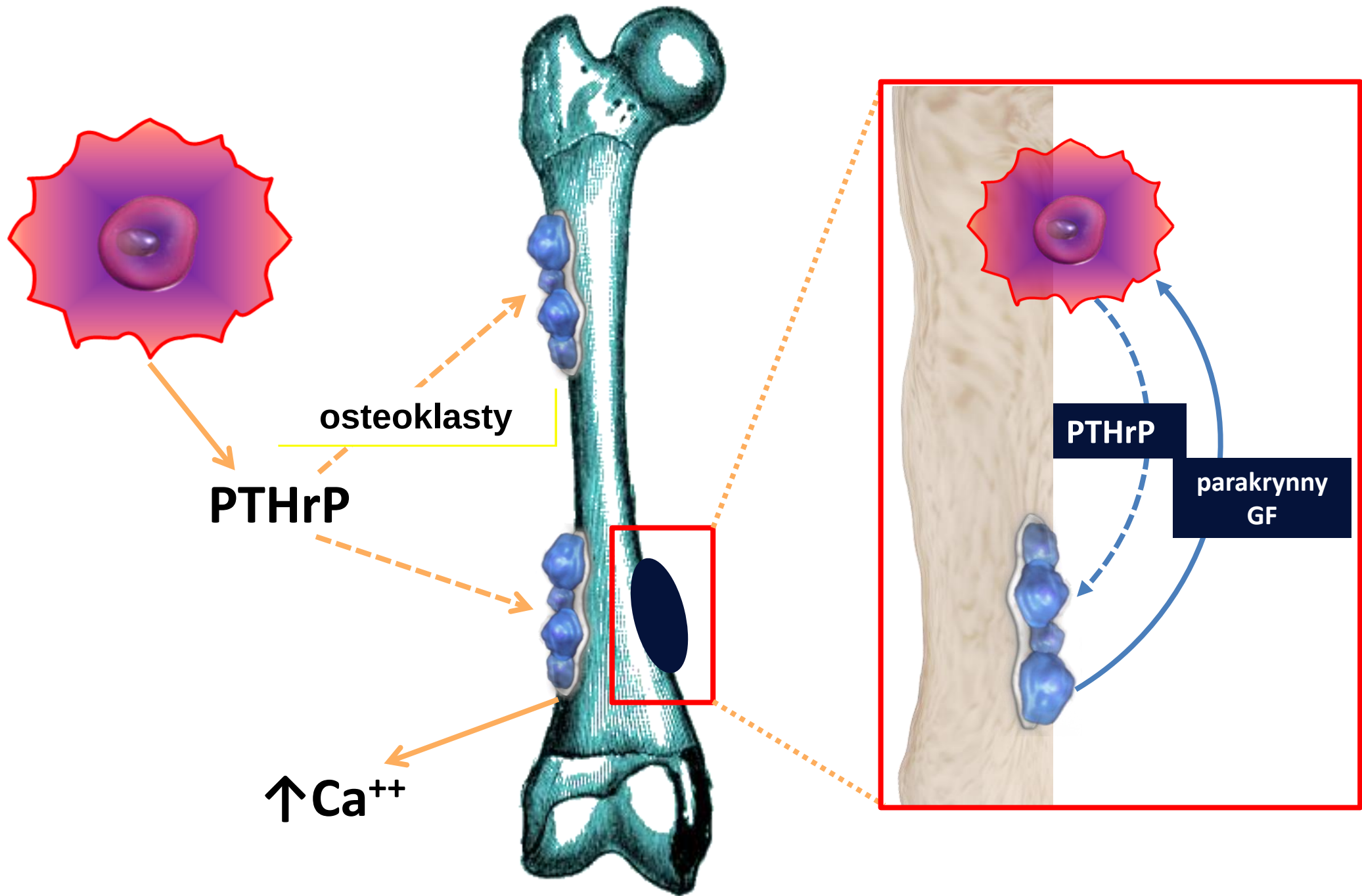
Mnogie ogniska „gorące” w przebiegu szpiczaka mnogiego



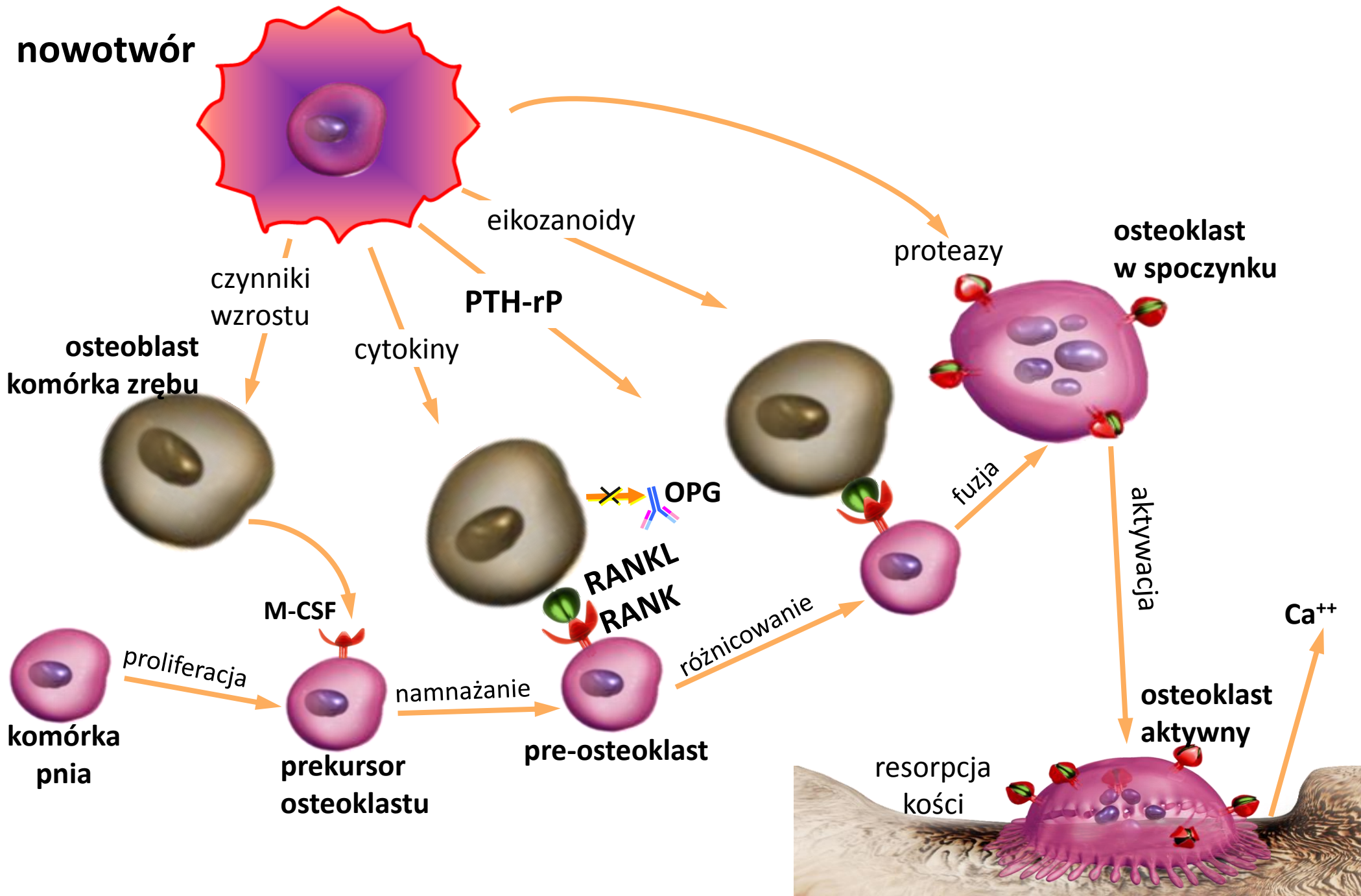
Scyntygrafia kości

Mnogie ogniska „gorące” w przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc (A) i osteomalacji (B)

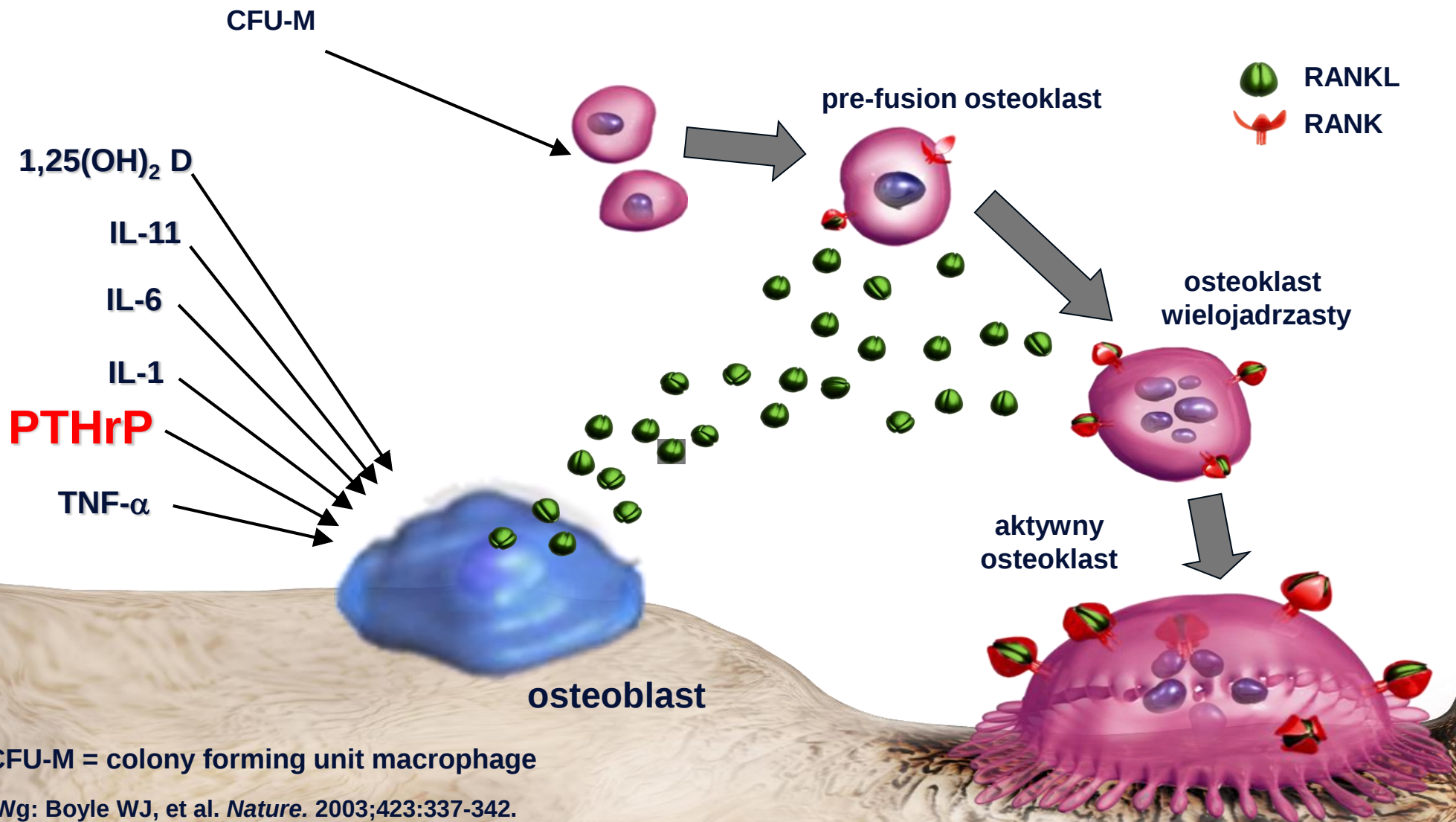




nowotwór



Czynniki stymulujące ekspresję RANK Ligand

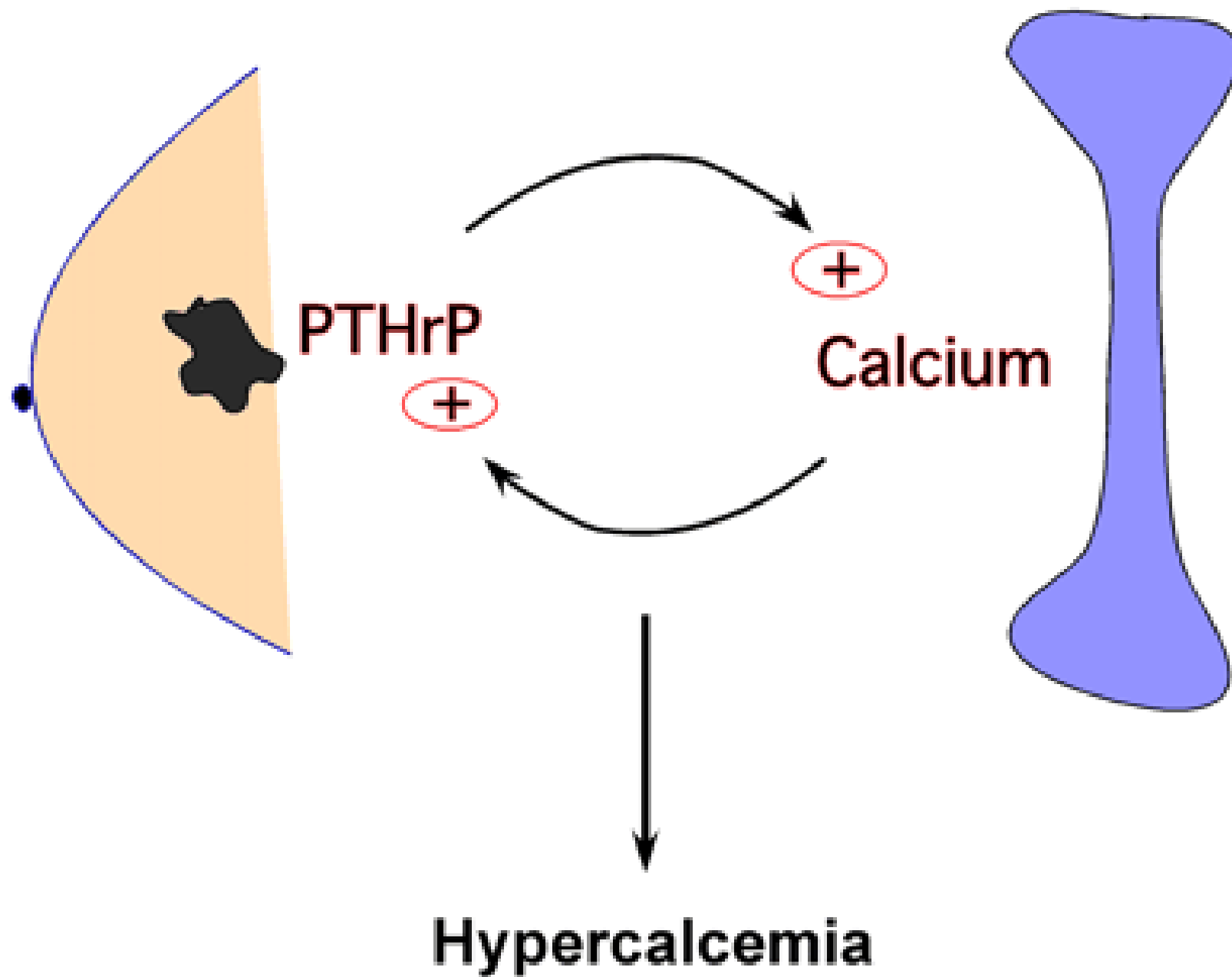


CFU-M = colony forming unit macrophage

Wg: Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342.

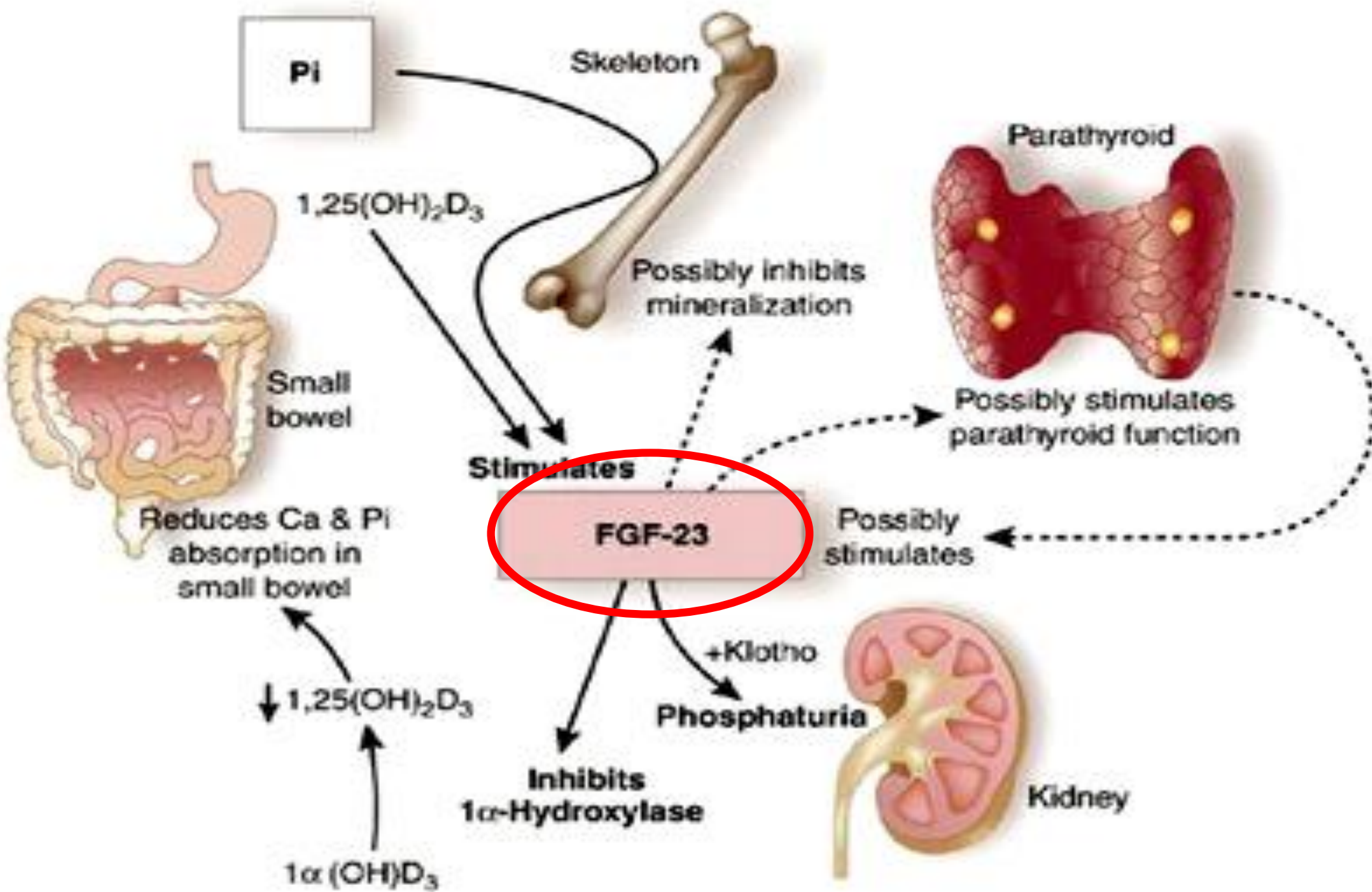
Hofbauer LC, Schoppet M. *JAMA*. 2004;292:490-495.

- w wyniku czynności sekrecyjnej nowotworu dochodzi do aktywacji układu RANKL-RANK, a w konsekwencji do nasilenia osteoblastogenezy i resorpcji kości
- w efekcie dochodzi do zmniejszania masy kostnej i szkodenia jej mikroarchitektury
- ten proces stanowi wyraz para-endokrynnego oddziaływania nowotworu na prawidłową jednostkę remodelowania kości, a nie bezpośredniego niszczenia kości przez komórki nowotorowe
- „Osteoporoza” w przebiegu choroby nowotworowej ?



Hiperkalcemia w przebiegu szpiczaka mnogiego

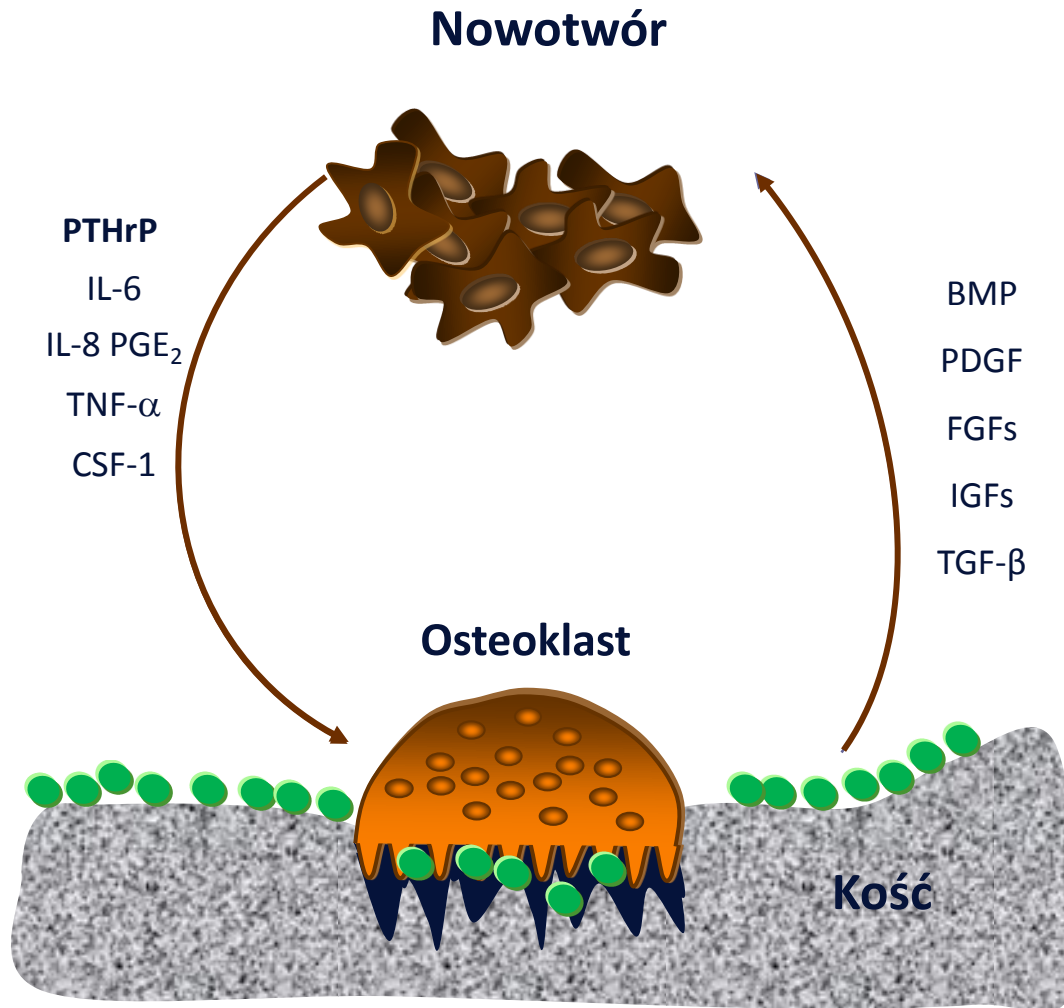
- hiperkalcemia występuje jedynie u ok. 30%.
- dopóki zachowana jest funkcja wydalnicza nerek, zwiększone wydalanie wapnia drogą nerkową jest w stanie zrównoważyć zwiększony w konsekwencji osteolizy ładunek wapnia filtrowanego.
- dopiero uszkodzenie czynności nerek, niezależnie czy w wyniku nefropatii Bence Jonesa, czy „nerki szpiczakowej”, amyloidozy czy nefropatii moczanowej, prowadzi w szybkim tempie do rozwoju hiperkalcemii.



Osteomalacja w przebiegu nowotworu (TIO)

- Hipofosfatemia wtórna do nerkowej utraty fosforanów oraz prawidłowe stężenia wapnia i 25(OH)D w surowicy.
- Fenotyp biochemiczny TIO jest identyczny z XLH i ADHR
- Guzy, które stanowią przyczynę TIO, są z reguły łagodne, najczęściej pochodzenia mezenchymalnego, najczęściej fosfaturyczne guzy mezenchymalne typu mieszanych guzów tkanki łącznej (80% - przybłoniak, *hemangiopericytoma*)
- Stężenie FGF23 w surowicy jest najczęściej znacząco podwyższone (ale nie zawsze!)

Bisfosfoniany przerywają „błędne koło” destrukcji kości

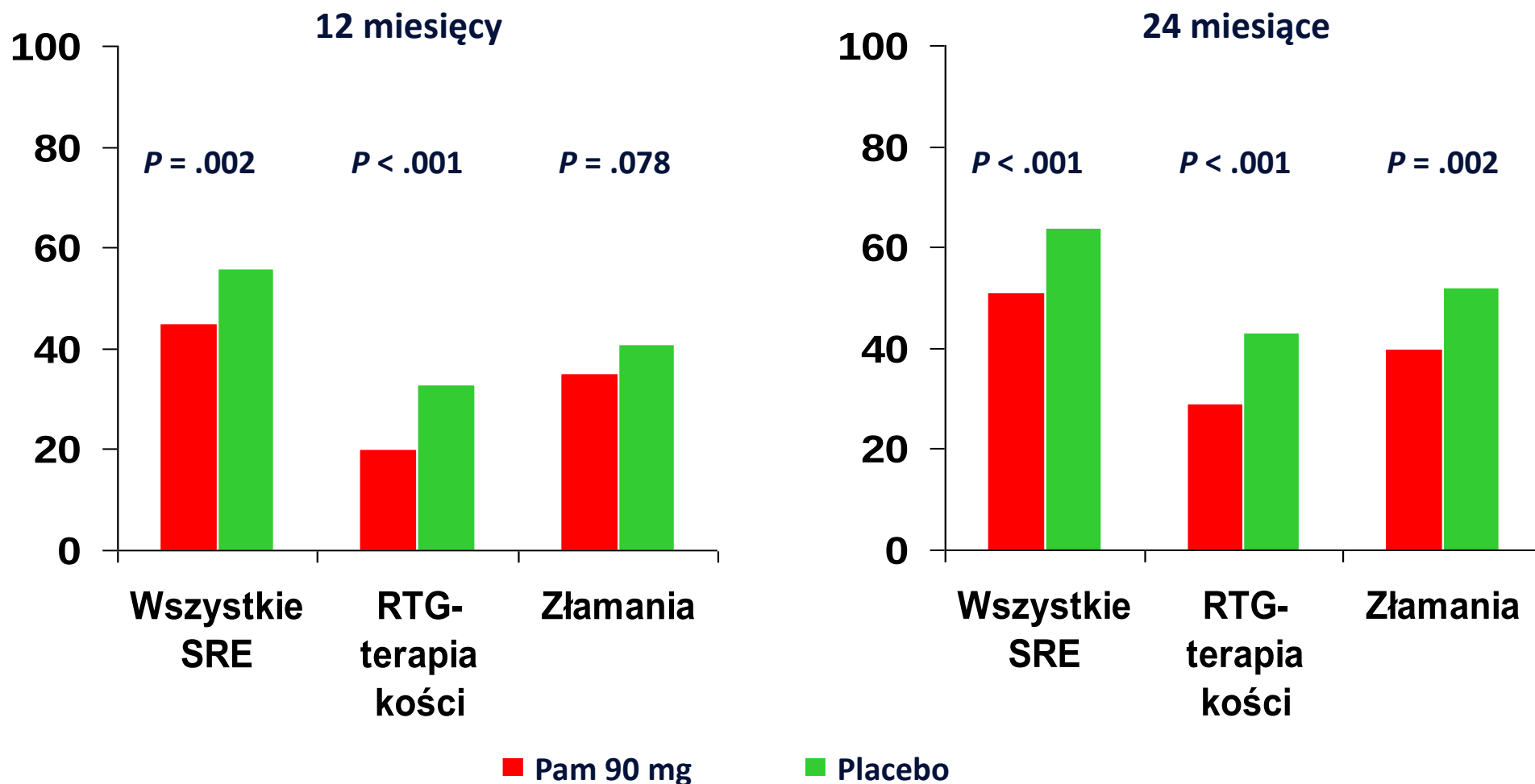


■ Zahamowanie aktywności osteoklastów

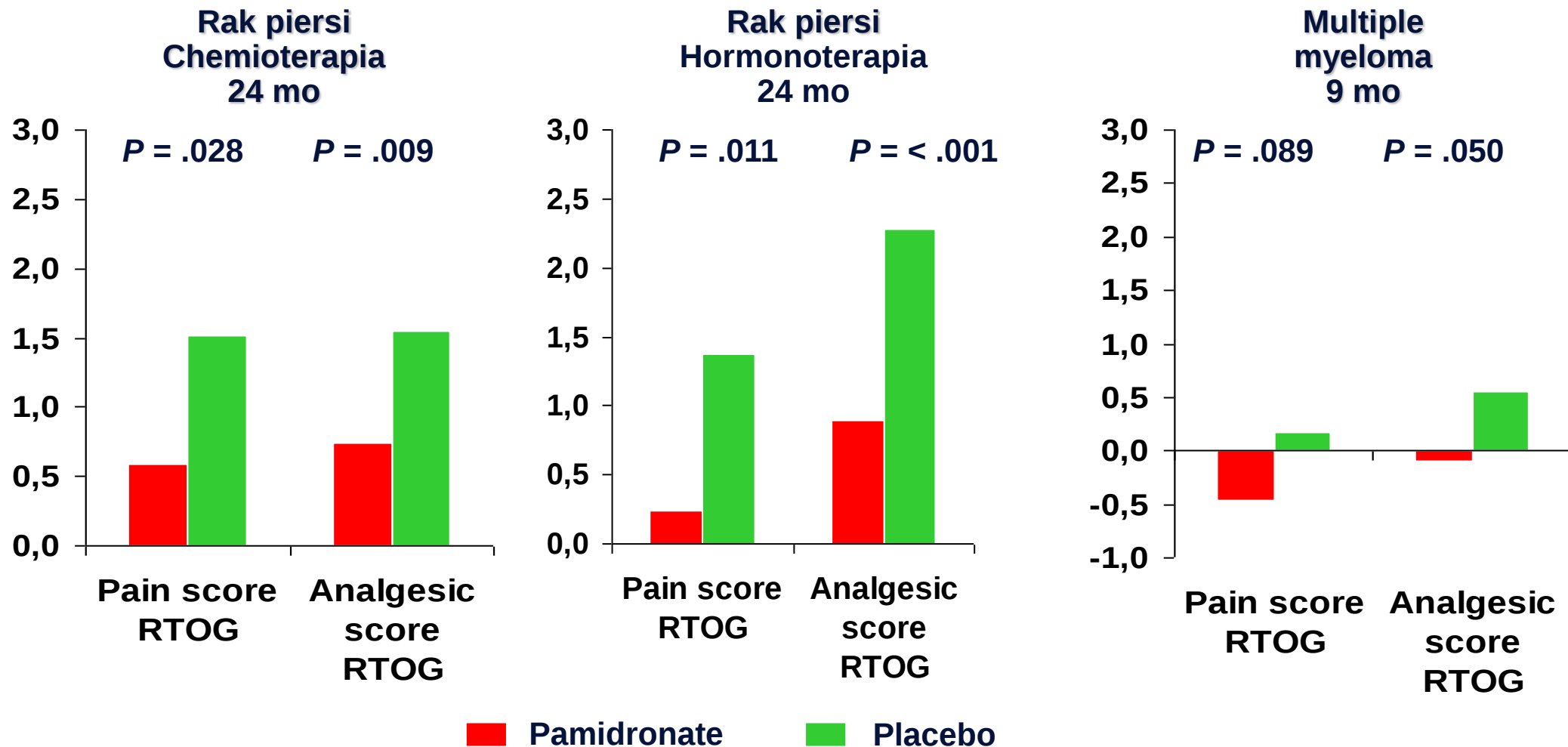
- Zahamowanie uwalniania cytokin z tkanki kostnej
- Spowolnienie wzrostu guza
- Ograniczenie sekrecji PTHrP i innych czynników nasilających resorpcję
- Zahamowanie resorpcji kostnej

Pamidronian zmniejsza odsetek chorych z powikłaniami kostnymi (Skeletal-Related Events; SREs)

Połączone wyniki badań klinicznych w raku piersi (N = 756)



Wpływ leczenia pamidronianem na odczuwanie bólu i zapotrzebowanie na leki p/bólowe



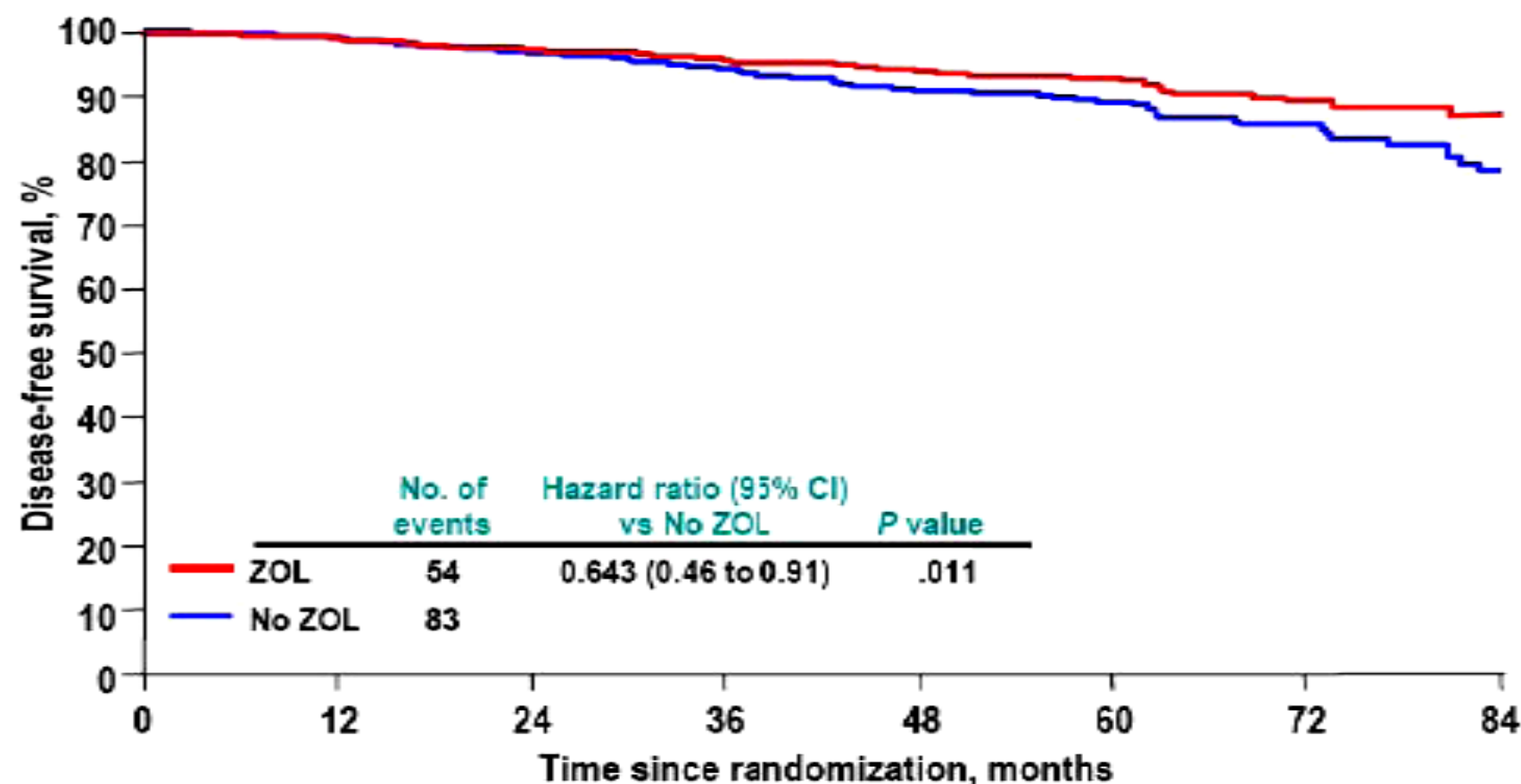
ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer

Michael Gnant, M.D., Brigitte Mlineritsch, M.D., Walter Schippinger, M.D.,
Gero Luschin-Ebengreuth, M.D., Sabine Pörtlberger, M.D.,
Christian Menzel, M.D., Raimund Jakesz, M.D., Michael Seifert, M.D.,
Michael Hubalek, M.D., Vesna Bjelic-Radisic, M.D., Hellmut Samonigg, M.D.,
Christoph Tausch, M.D., Holger Eidtmann, M.D., Günther Steger, M.D.,
Werner Kwasny, M.D., Peter Dubsky, M.D., Michael Fridrik, M.D.,
Florian Fitzal, M.D., Michael Stierer, M.D., Ernst Rücklinger, Ph.D.,
and Richard Greil, M.D., for the ABCSG-12 Trial Investigators*

Primary Endpoint: Disease-Free Survival

Zoledronic Acid Significantly Improves DFS Compared With Endocrine Therapy Alone

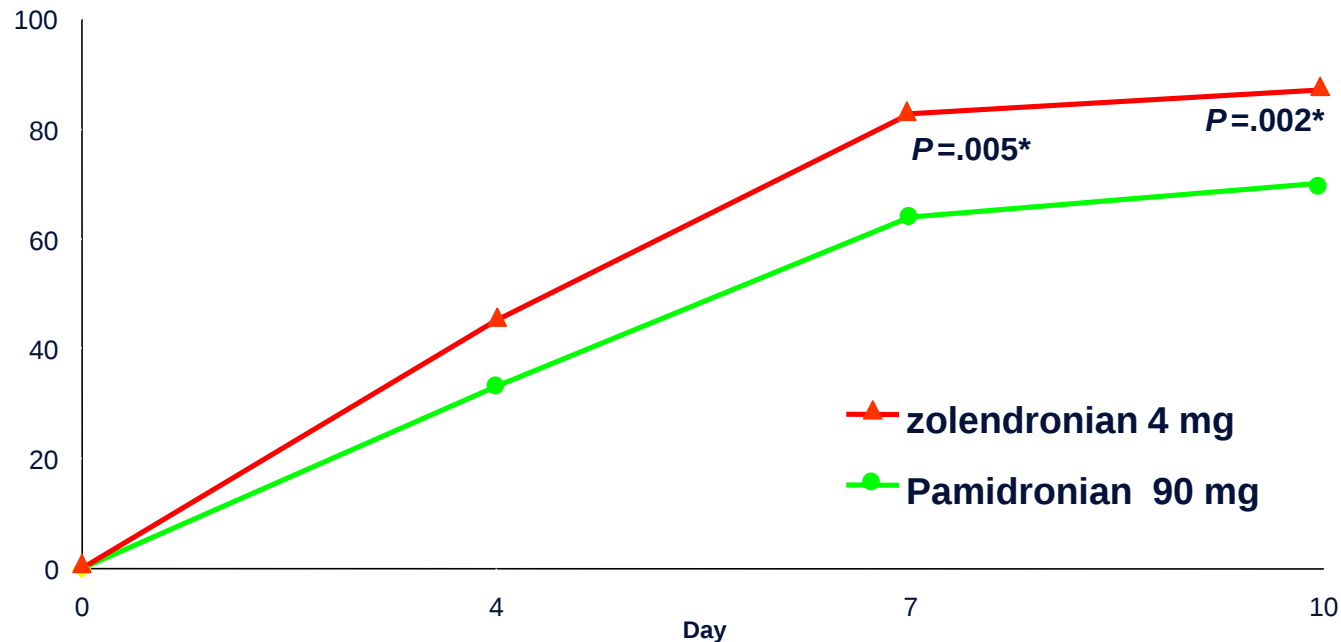


Number at risk

No ZOL	904	838	735	565	441	265	161	60
ZOL	899	851	744	573	434	270	131	59

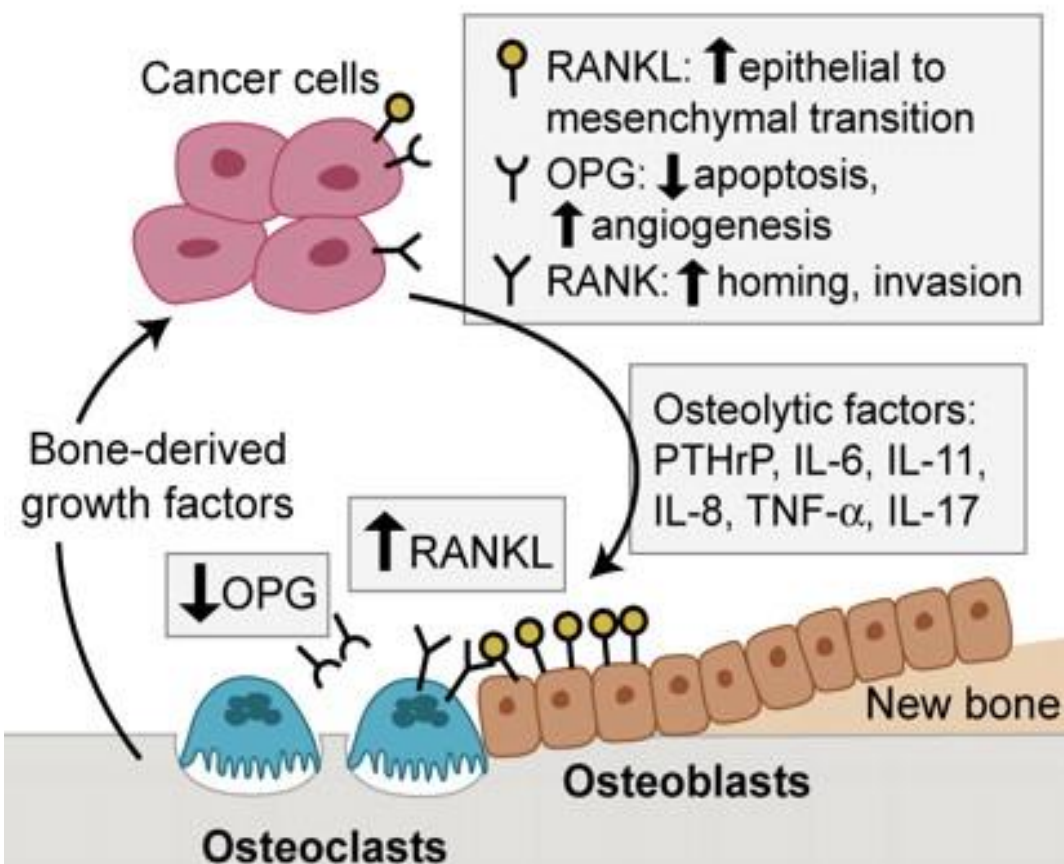
Normalizacja stężenia Ca w surowicy u chorych z HCM po podaniu zolendronianu i pamidronianu

- Procent pacjentów ze prawidłowym stężeniem Ca w surowicy [≤ 10.8 mg/dL (≤ 2.7 mmol/L)]

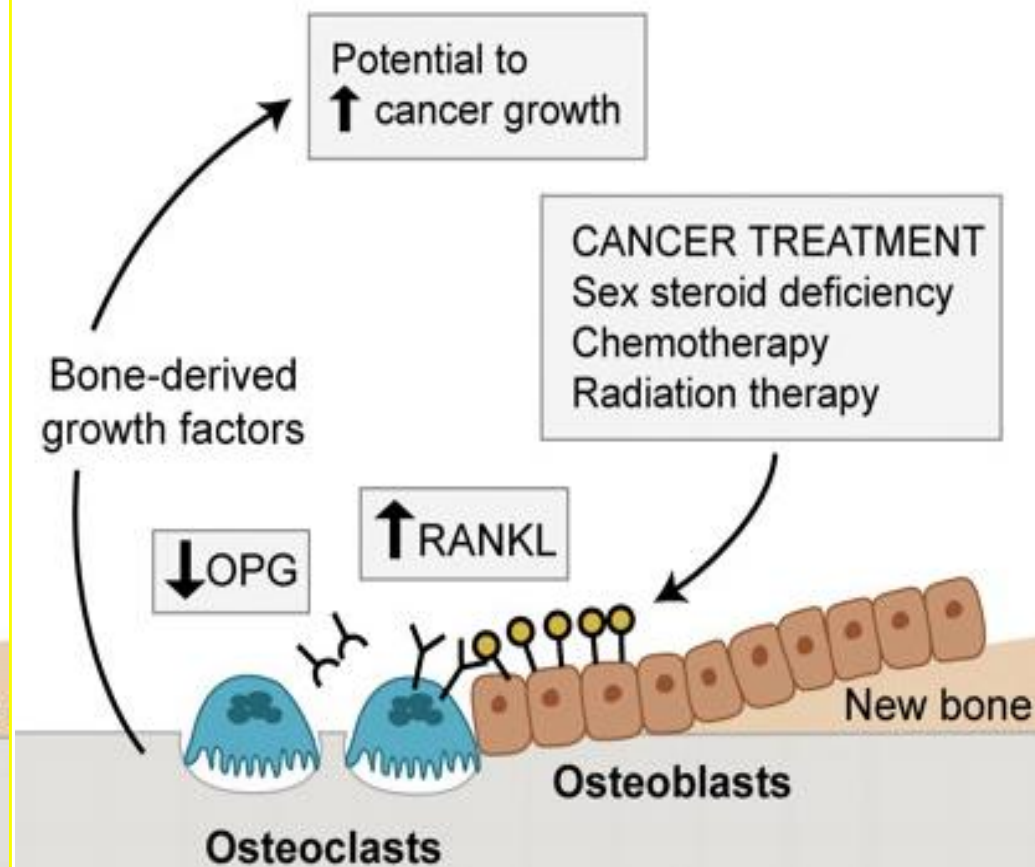


Kluczowa rola sygnalingu RANK/RANKL/OPG w nowotworowej chorobie kości

Solid Tumor Bone Metastases and Myeloma



Cancer Treatment-Related Bone Loss



Badania w toku nad zastosowaniem denosumabu w leczeniu raka piersi, szpiczaka mnogiego i raka stercza (<http://www.clinicaltrials.gov>).

Study/design	N	Study population	Arms	Primary endpoint
Prostate cancer				
NCT00321620/phase III	1901	Hormone refractory nonmetastatic prostate cancer	Denosumab vs zoledronic acid	Time to first on-study SRE (noninferiority test)
NCT00089674/phase III	1468	Androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer	Denosumab vs placebo	% change from baseline in lumbar spine BMD
NCT00286091/phase III	1435	Hormone refractory prostate cancer without bone metastases	Denosumab vs placebo	Time to first occurrence of bone metastasis or death
Breast cancer				
NCT00321464/phase III	2046	Advanced breast cancer	Denosumab vs zoledronic acid	Time to first on-study SRE
NCT00556374/phase III	2800	Nonmetastatic breast cancer receiving AI	Denosumab vs placebo	Time to first clinical fracture
Other solid tumors and multiple myeloma				
NCT00259740/phase II	96	Relapsed or plateau-phase MM	Denosumab	CR or PR to treatment (serum M protein)
NCT00330759/phase III	1776	Advanced cancer (excluding breast and prostate) and MM	Denosumab vs zoledronic acid	Time to first on-study SRE (noninferiority test)

Abbreviations: AI, aromatase inhibitors; BMD, bone mass density; CR, complete response; MM, multiple myeloma; PR, partial response; SRE, skeletal-related event.

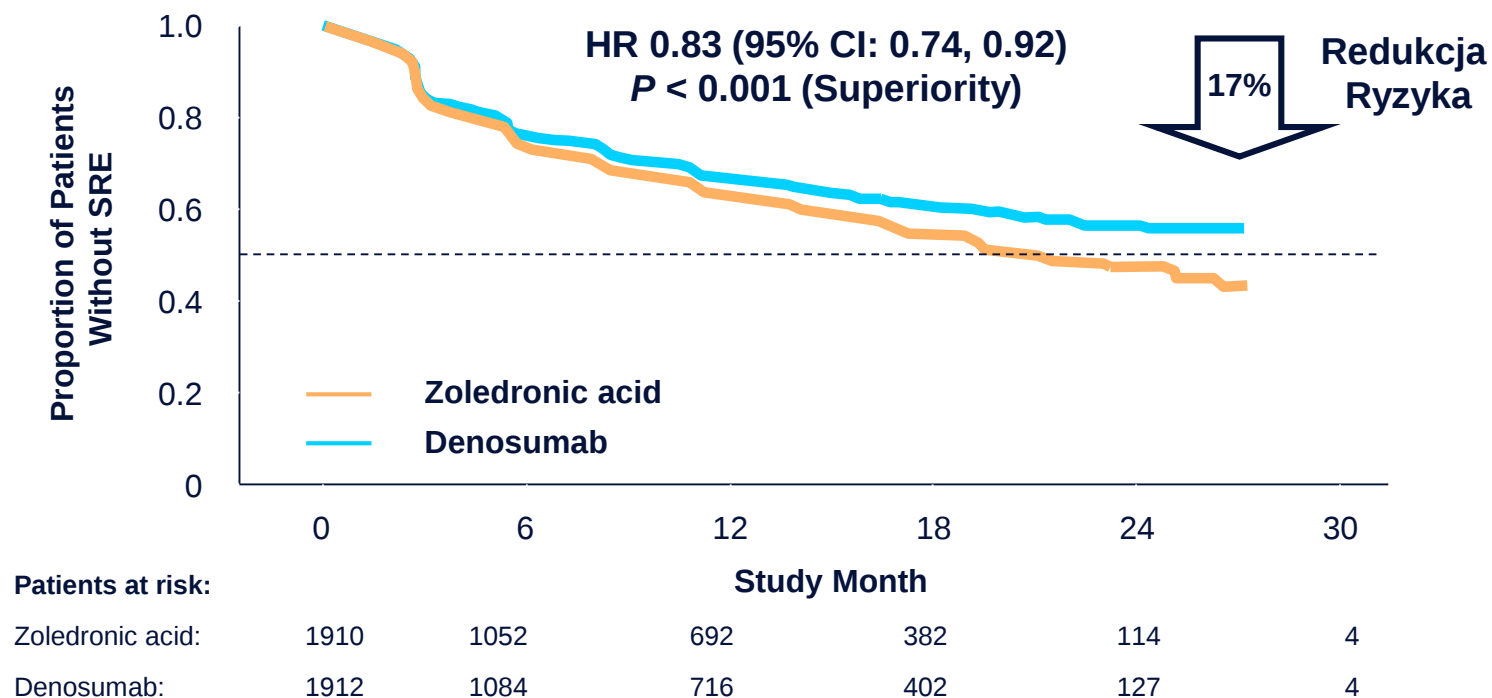
Denosumab for Treatment of Hypercalcemia of Malignancy

Mimi I. Hu, Ilya G. Glezerman, Sophie Leboulleux, Karl Insogna,
Rasim Gucalp, Waldemar Misiorowski, Bennett Yu, Paul Zorsky,
Diego Tosi, Alberto Bessudo, Arnaud Jaccard, Giuseppe Tonini,
Wendy Ying, Ada Braun, and Rajul K. Jain

J Clin Endocrinol Metab 99: 3144–3152, 2014

Rak piersi: denosumab vs kwas zoledronowy: czas do pierwszego powikłania kostnego (SRE)

- Znamienne dłuższy dla denosumabu
- Różnica pomiędzy terapiami zaznaczona już od 3 miesiąca leczenia



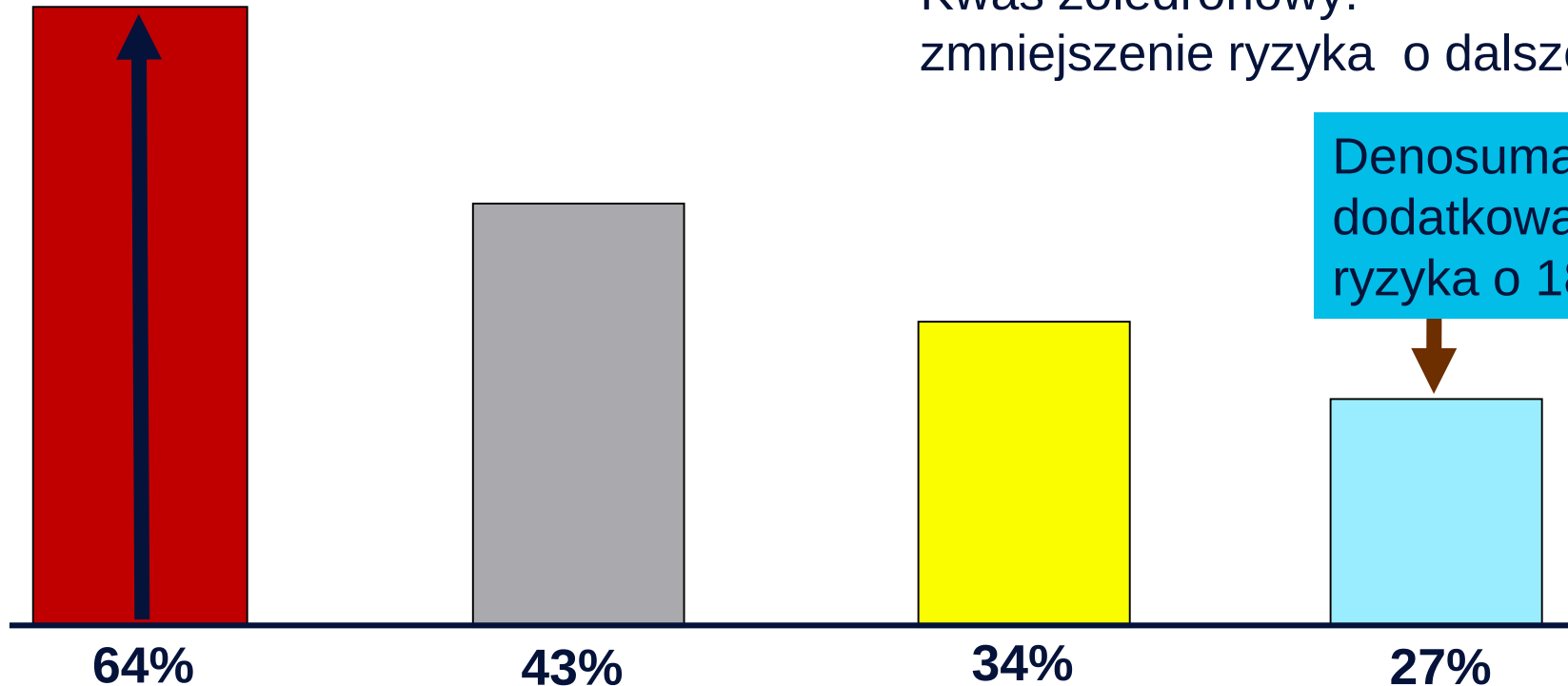
Powikłania kosztne raka piersi: wpływ farmakoprewencji

64% powikłań kosztnych po 2 latach

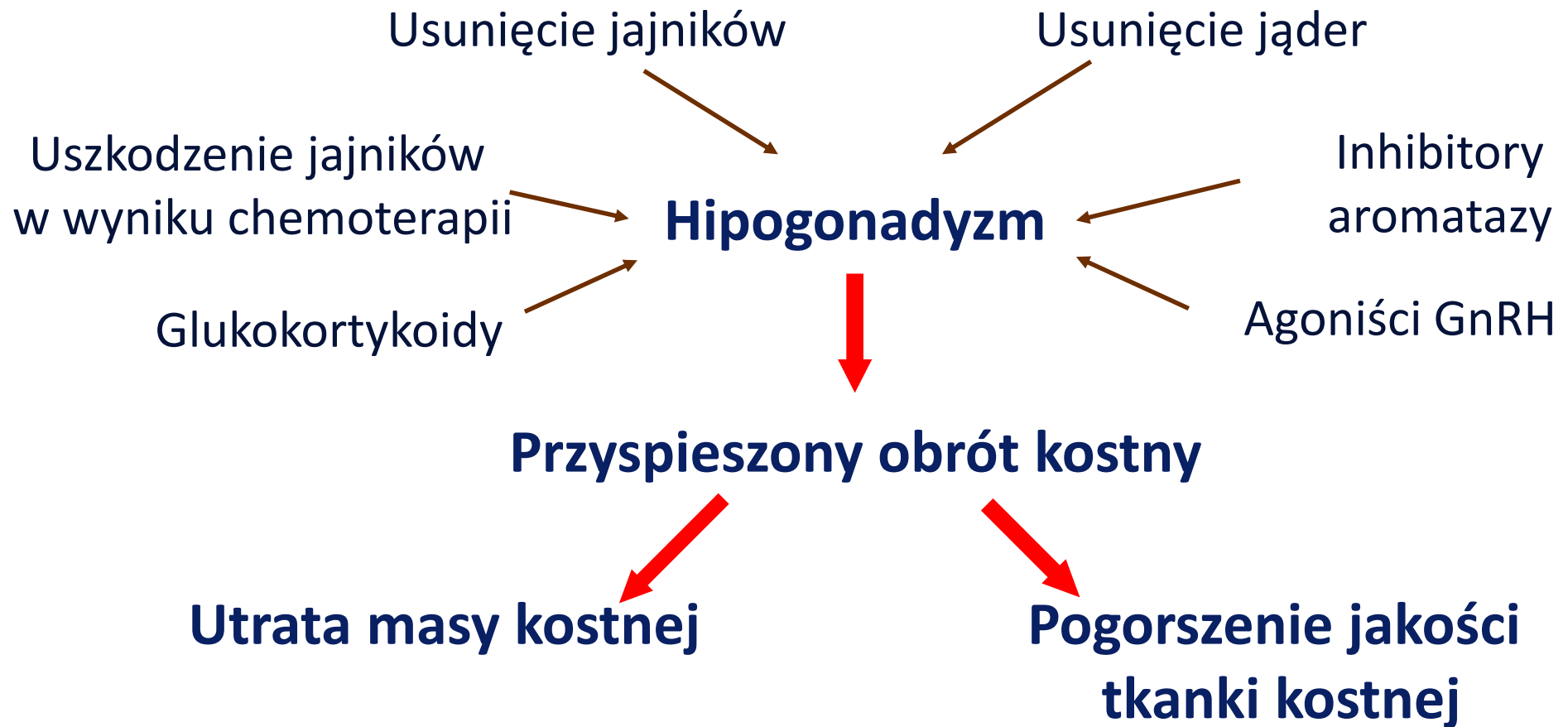
Pamidronian: redukcji ryzyka o ok. 1/3

Kwas zoledronowy:
zmniejszenie ryzyka o dalsze 20%

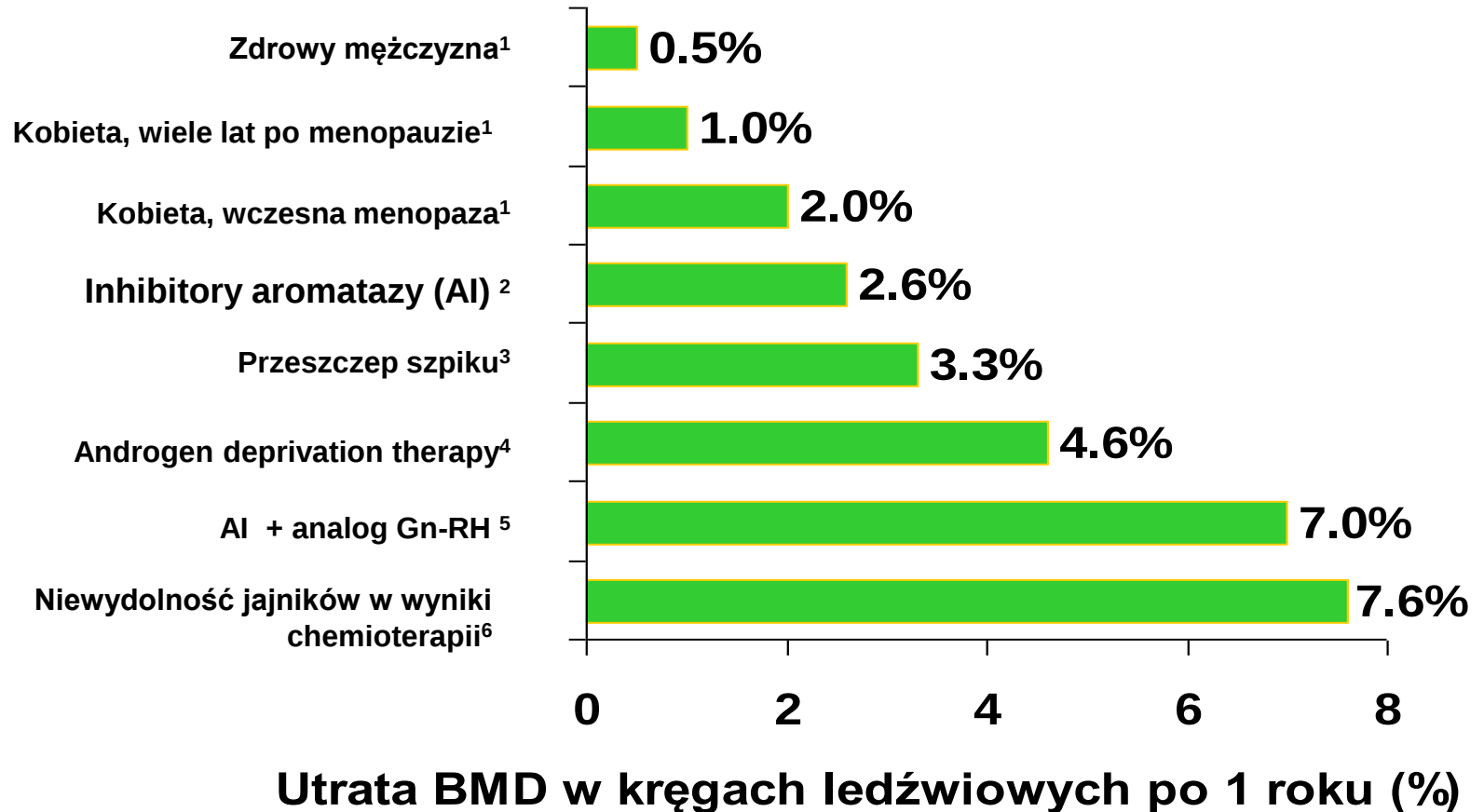
Denosumab:
dodatkowa redukcja
ryzyka o 18%



Leczenie p/nowotworowe prowadzi do osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamań

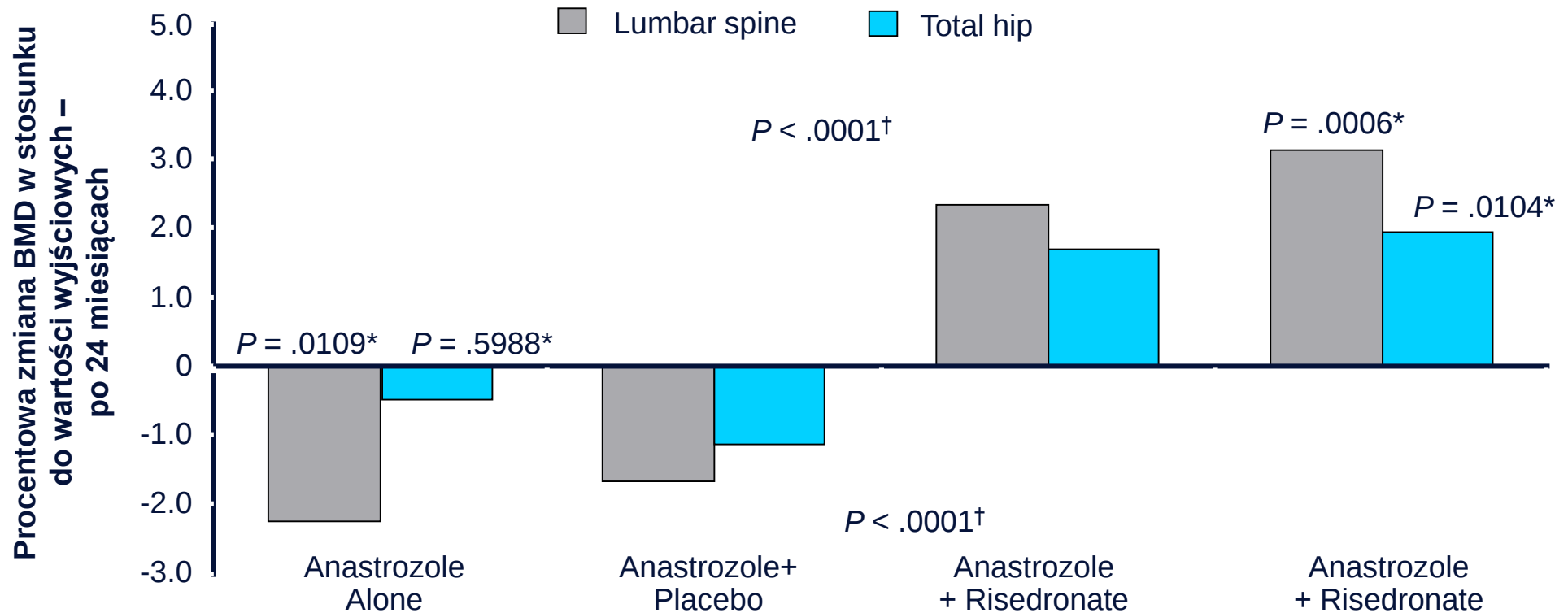


Leczenie przeciwnowotworowe a utrata masy kostnej

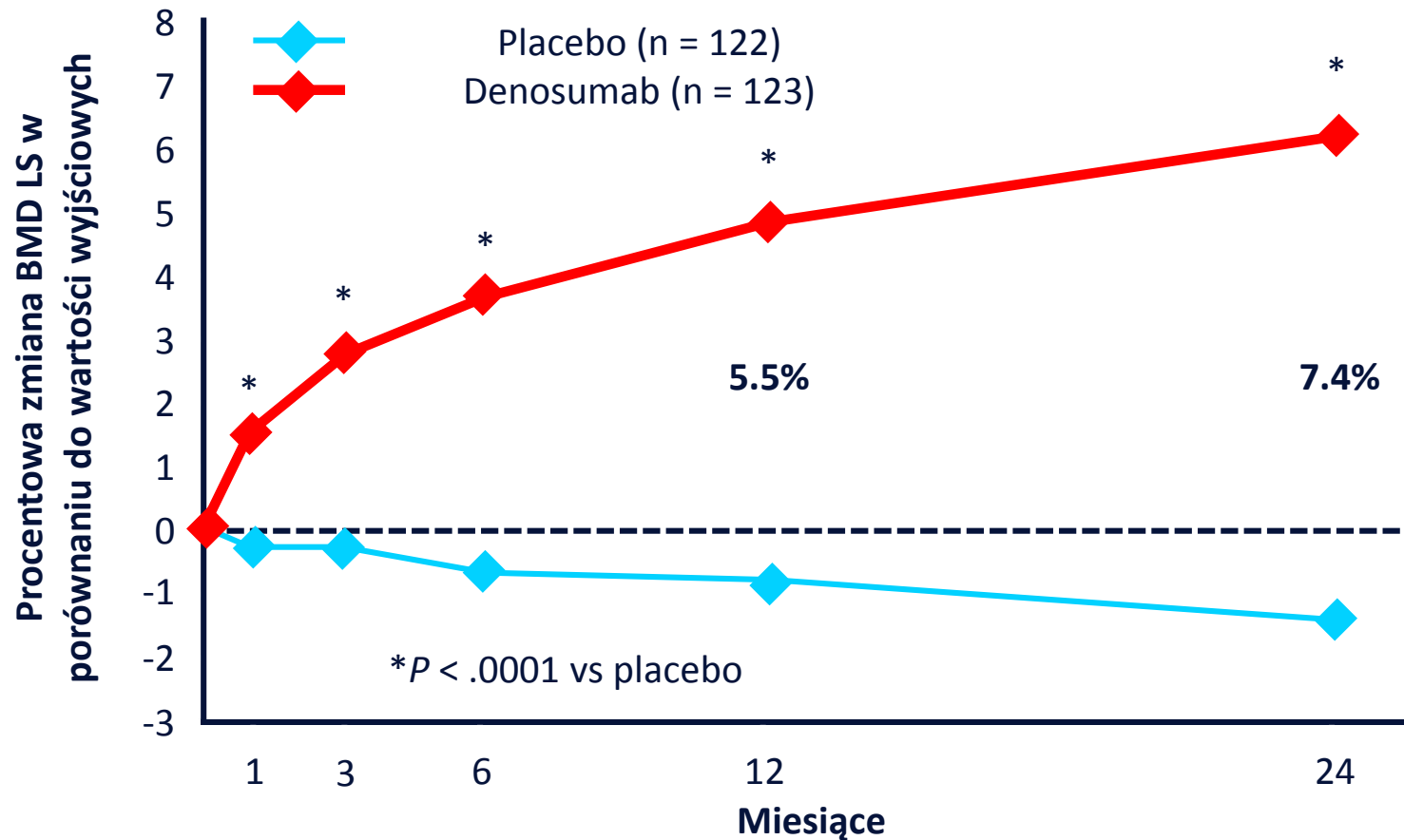


1. Kanis JA. *Osteoporosis*. Blackwell Healthcare Communications Ltd.;1997:22-55. 2. Eastell R et al. *J Bone Mineral Res.* 2002;17(suppl 1):S165. Abstract 1170. 3. Lee WY et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:329-335. 4. Maillefert JF et al. *J Urol.* 1999;161:1219-1222. 5. Gnant M. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2002. 6. Shapiro CL et al. *J Clin Oncol.* 2001;19:3306-3311.

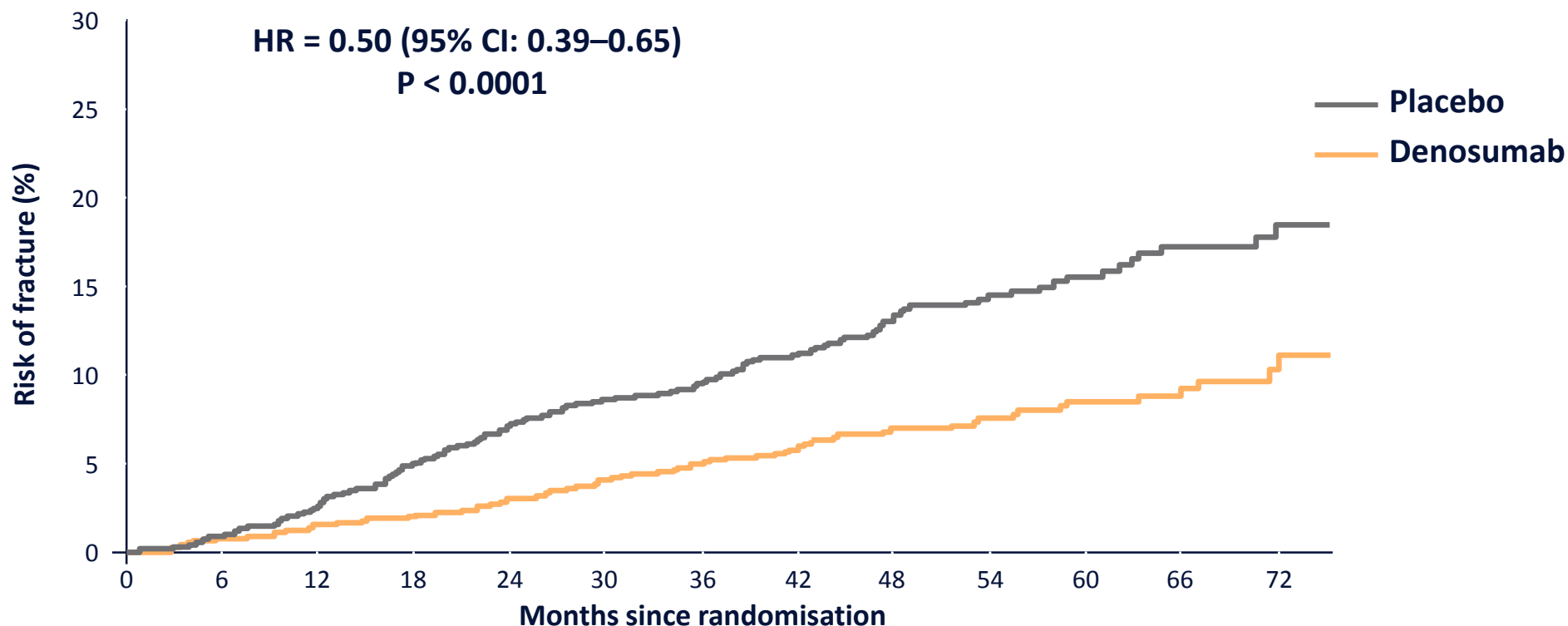
SABRE: Rizedronian zapobiega ubytkowi BMD indukowanemu leczeniem inhibitorami aromatazy



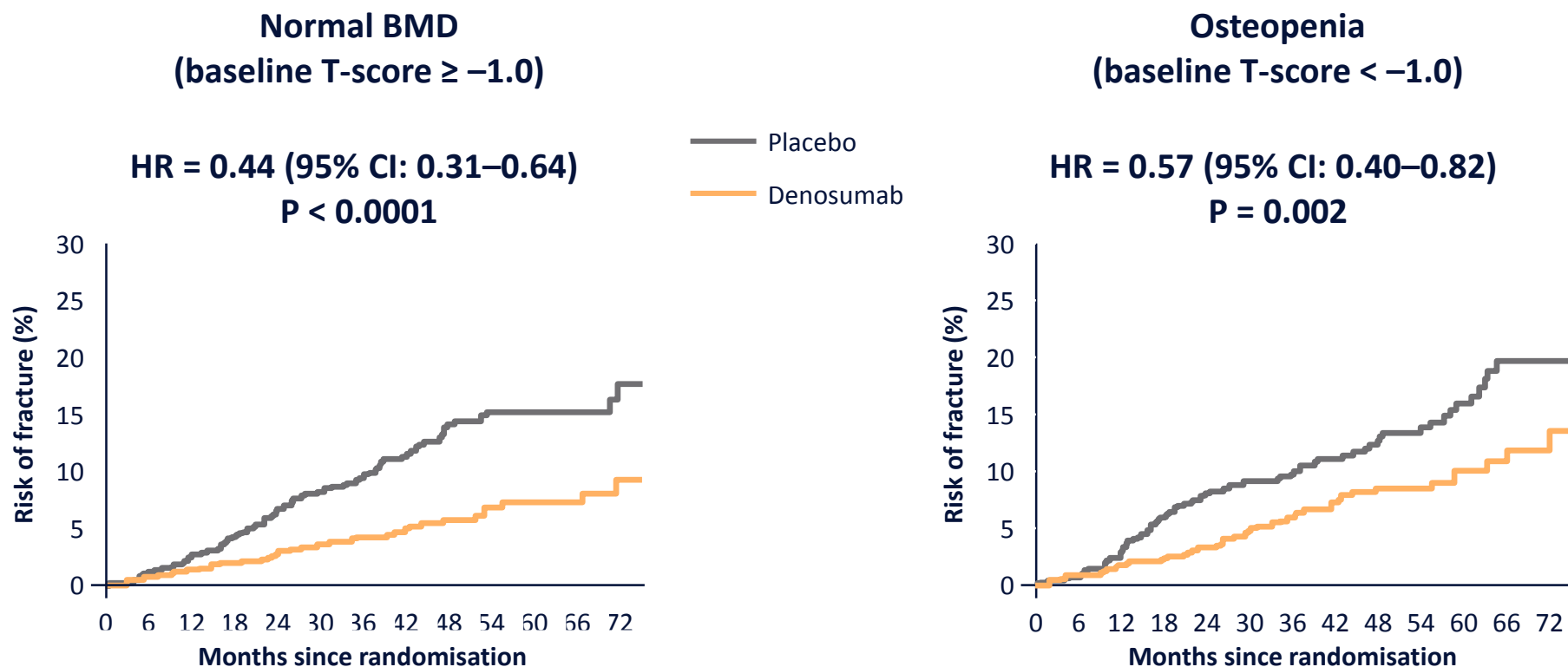
Denosumab zapobiega zanikowi kostnemu indukowanemu leczeniem inhibitorami aromatazy



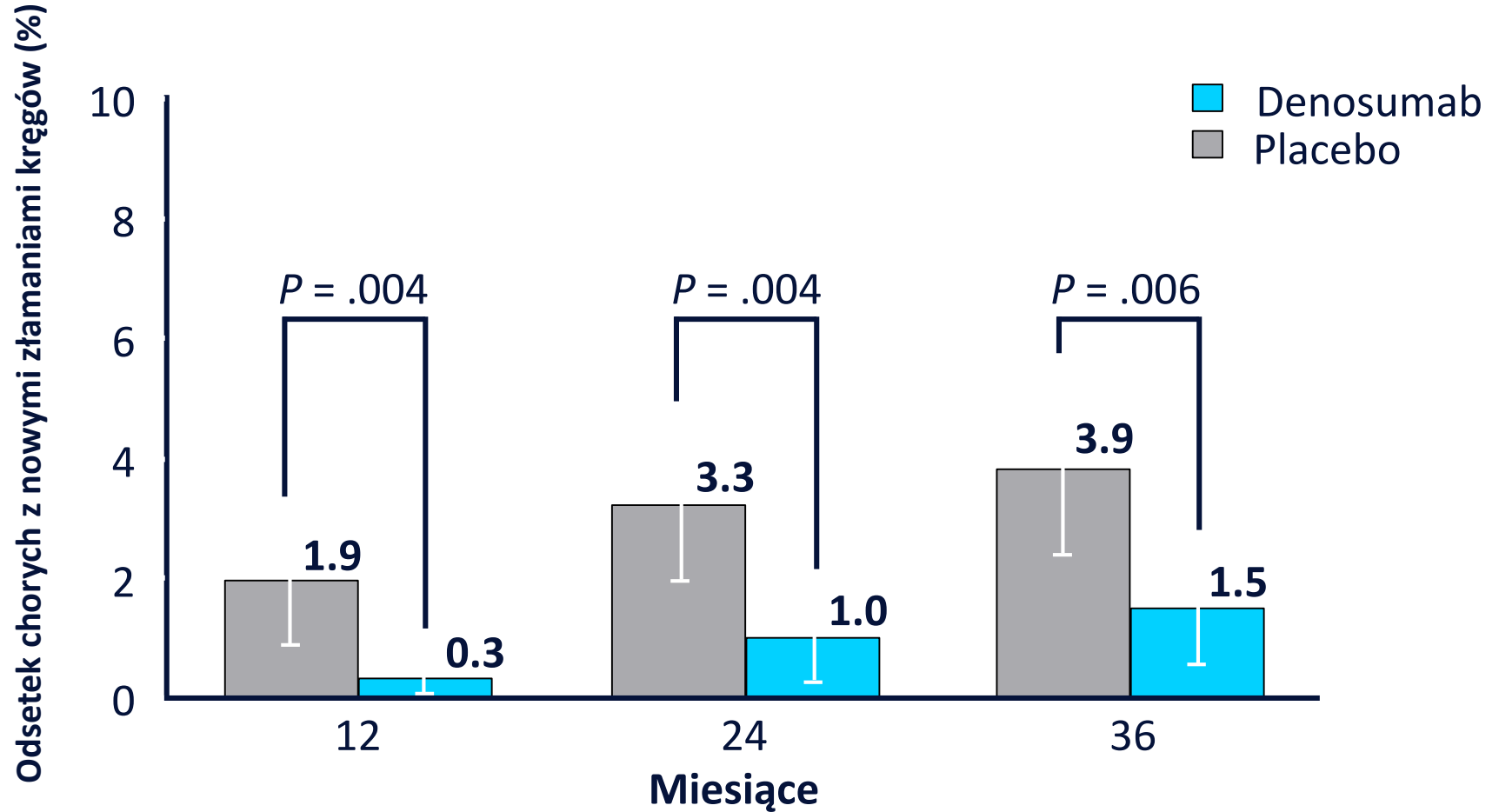
ABCSG-18: denosumab znacząco wydłuża czas do pierwszego złamania vs placebo



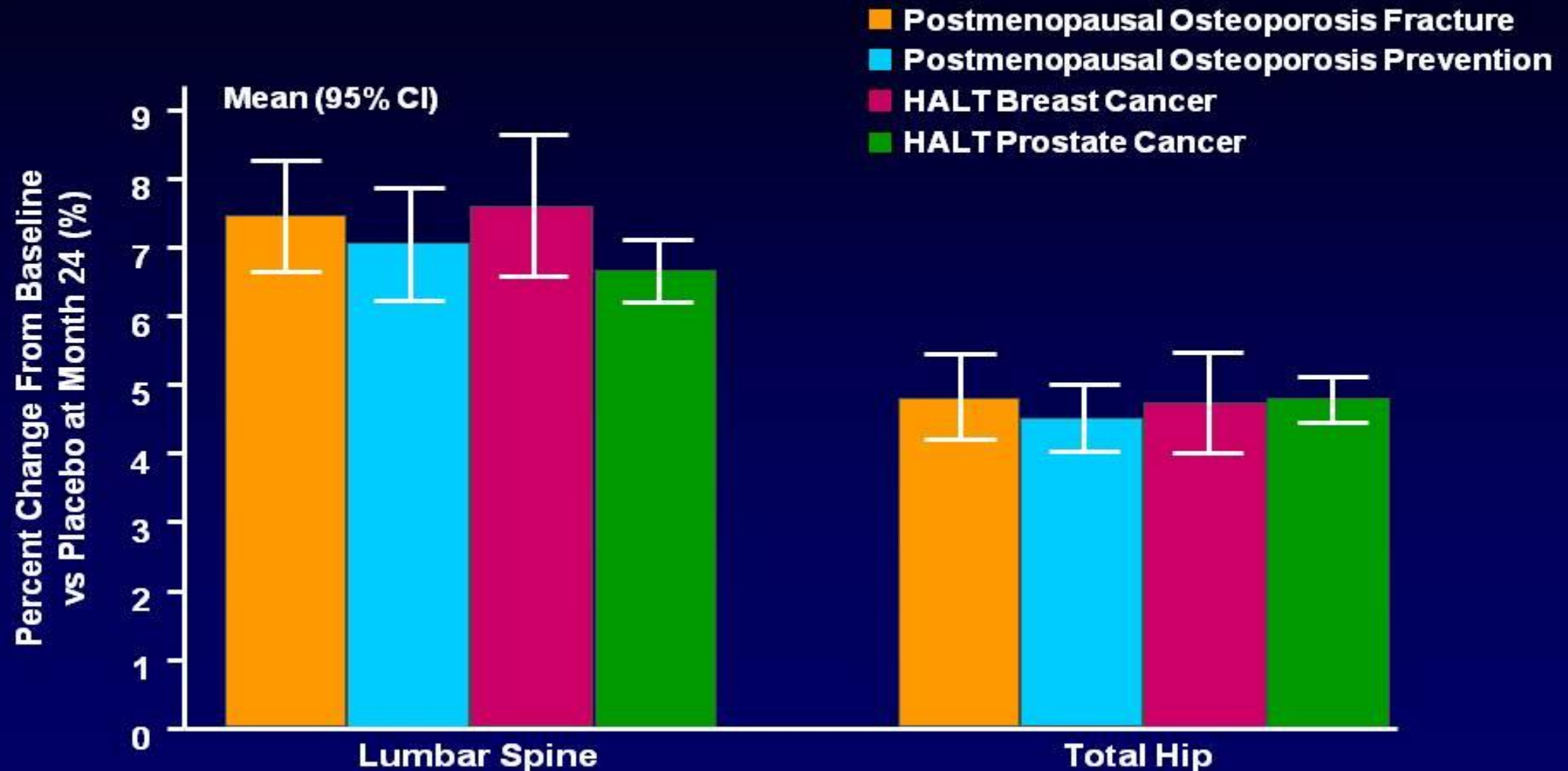
ABCSG-18: denosumab zmniejsza ryzyko złamania niezależnie od wyjściowych wartości BMD



Mężczyźni (leczeni z powodu raka stercza ablacją androgenów): Wpływ leczenia denosumabem na skumulowaną liczbę nowych złamań kręgow



Denosumab Promoted Consistent Gains in Bone Mineral Density Across Populations Studied (2 Years)



„Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013”

- Badanie densytometryczne metodą DXA kręgosłupa lędźwiowego i BKKU zaleca się u kobiet:
 - Kobiet leczonych inhibitorami aromatazy z powodu raka piersi, niezależnie od wieku.
 - Mężczyzn leczonych ablacyjnie z powodu raka stercza, niezależnie od wieku.
- Farmakoprewencję złamań należy rozważać u tych chorych, z co najmniej średnim (5-10%) bezwzględnym ryzykiem złamań w ciągu 10 lat obliczonym na podstawie wieku i BMD
 - U kobiet leczonych AI kwas zoledronowy i denosumab zwiększają gęstość mineralną kości.
 - U mężczyzn leczonych ablacyjnie denosumab powinien stanowić postępowanie z wyboru.