

CHOROBA NOWOTOROWA KOŚCI

VI Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd
Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków
25-26.09.2015

L06

CHOROBA NOWOTWOROWA KOŚCI

Misiorowski W.

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Słowa kluczowe: kość, rak, osteoporoza, bisfosfoniany, denosumab

Choroba nowotworowa stanowi jeden z najistotniejszych czynników ryzyka utraty masy kostnej i złamań. Dzieje się tak zarówno w wyniku bezpośredniego oddziaływania nowotworu na kość, jak w efekcie uszkadzającego wpływu leków przeciwnowotworowych na komórki kostne. Ponadto, para-endokrynną aktywność nowotworu może prowadzić do zagrażającej życiu hiperkalcemii. Powszechnie uznanymi czynnikami osteolitycznymi produkowanymi przez komórki nowotworowe są m.in. peptyd podobny do parathomonu (PTHrP) oraz interleukiny IL-6 i IL-11. Z kolei mikrośrodowisko kości zawiera ogromną ilość różnorodnych czynników wzrostowych, takich jak TGF-beta, które uwalniane z macierzy kostnej mogą wspomagać zagnieżdżanie się i proliferację oraz hamować apoptozę komórek nowotworowych w obrębie kości. Tworzy się „błędne koło” wzajemnego wspomaganie kość – nowotwór, czego ostatecznym wyrazem jest lokalne lub uogólnione uszkodzenie prawidłowego remodelingu kostnego, indukowana przez para-endokrynną czynność nowotworu osteoliza i nieprawidłowe kościotworzenie. Jeżeli zjawisko to ma charakter ogniskowy, dochodzi ostatecznie do rozwoju makroskopowych zmian (przerzutów) osteolitycznych i osteoblastycznych, możliwych do uwidocznienia w dostępnych technikach obrazowania. Szpiczak mnogi i rak piersi często wiąże się z przerzutami osteolitycznymi, podczas gdy rak gruczołu krokowego – z osteoblastycznymi. Ten klasyczny podział został oparty na fenotypach radiologicznych, jednak obserwacje pochodzące z badań biopsyjnych wyraźnie wykazują, że przerzuty do kości mogą być zarówno osteolityczne jak i osteoblastyczne niezależnie od rodzaju nowotworu, nawet u tego samego chorego. Wydaje się jednak, że opisany proces może nawet częściej toczyć się w sposób rozproszony, w całej objętości szkieletu i bez tworzenia wyraźnych ognisk, prowadząc w konsekwencji do postępującego ubytku masy kostnej, a więc procesu który można by określić jako „osteoporoza w przebiegu choroby nowotworowej”.

Jednym z najistotniejszych powikłań terapii przeciwnowotworowych jest wpływ na metabolizm kostny, co wraz z poprawą skuteczności leczenia i systematycznym wydłużaniem przeżycia chorych na raka zaczyna stanowić jedno z najważniejszych problemów jakości ich życia. Zanik kostny i zagrożenie złamaniami obserwuje się u pacjentów leczonych z powodu praktycznie wszystkich nowotworów, jednak zdecydowana większość badań koncentruje się wokół ubytku masy kostnej i wzrostu ryzyka złamań u pacjentów leczonych z powodu raka piersi i raka gruczołu krokowego, w porównaniu do jedynie pojedynczych badań nad innymi nowotworami. Leczenie antyresorpcyjne (bisfosfoniany i denosumab) wykazało nieomal uniwersalną skuteczność w zapobieganiu zanikowi kostnemu u chorych na raka, chociaż jedynie nieliczne badania miały dostateczną moc statystyczną do oceny skuteczności przeciwzłamaniowej. Jednocześnie, ryzyko zaniku kostnego i złamań jest – wobec bezpośrednich zagrożeń stwarzanych przez chorobę nowotworową – u większości chorych umniejszane, pomijane lub wręcz ignorowane.

L06

Misiorowski W.

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

Key words: bone, cancer, osteoporosis, bisphosphonate, denosumab

Cancer is a major risk factor for bone loss and fractures. This is due both to direct effects of cancer cells on the skeleton and to deleterious effects of cancer-specific therapies on bone cells. Moreover, paraendocrine activity of cancer can result in life-threatening hypercalcemia. The bone microenvironment contains a wealth of growth factors that could promote the engraftment and proliferation of cancer cells. Crosstalk between these malignant cells and those of the normal bone microenvironment is critical to promote or sustain the growth of the abnormal cells. This vicious cycle of bone metastases is characterized by tumor-induced osteolysis and abnormal bone formation. This disrupted bone remodeling in the bone microenvironment sustains the growth of tumor in bone. Osteolytic factors produced by tumor cells that have been commonly implicated include parathyroid hormone-related peptide (PTHrP), and interleukins (IL-6, IL-11, RANKL) among others. In addition, the release of growth-promoting cytokines from the bone matrix or production by the tumor cells such as transforming growth factor [beta] (TGF-[beta]) may result in a feed-forward system. If this phenomenon occurs in a focal mode, eventually results in bone metastases. Multiple myeloma and breast cancer are often associated with osteolytic lesions whereas prostate cancer is associated primarily with osteoblastic lesions. These classifications are based on radiographic phenotypes but clinical evidence from bone biopsy indicates that bone metastases can be osteolytic or osteoblastic, even in the same patient. It seems, however, that resulting from many cancers disrupted normal bone remodeling can take place more often without creating distinct foci, but disseminated throughout the whole skeleton volume, consequently leading to a progressive loss of bone mass, the process can be described as „osteoporosis of malignancy”. Marked improvements in survival for many cancers mean that

strategies to limit bone loss and reduce fracture risk must be incorporated into the care plans for nearly all patients with cancer. The vast majority of effort thus far has focused on bone loss in patients with breast and prostate cancers, with comparatively few studies in other malignancies. Anti-resorptive therapies: bisphosphonated and denosumab have proven nearly universally effective for limiting bone loss in cancer patients, although few studies have been powered sufficiently to include fractures as primary endpoints, and patients are frequently neither identified nor treated according to published guidelines.