

Костное метастазирование Русаков И.Г



Москва 2013

- Чему бы жизнь нас не учила,
А сердце верит в чудеса.
Есть нескудеющая сила...

Ф.Тютчев

Частота развития костных метастазов

- Множественная миелома 70%–95%
- Рак молочной железы 65%–75%
- Рак предстательной железы 65%–75%
- Рак легкого 30%–40%
- Рак почки 40%
- Рак мочевого пузыря 20%–25%
- Меланома 14%–45%
- Рак щитовидной железы 60%

Костные метастазы при различных опухолях ¹⁻⁴

	Рак молочной железы	Множественная миелома	Рак предстательной железы	Рак легкого
Частота встречаемости костных метастазов	65–75%	95–100%	65–75%	30–40%
Прогноз:				
• 5-летняя выживаемость	20%	10%–30%	25%	<2% - <5%
• медиана выживаемости	24 мес.	20–36 мес.	40 мес.	<6 мес.

1. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer*. 1997;80:1546-1556.

2. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80:1588-1594.

3. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Jr Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 6th ed. 2001:925-983.

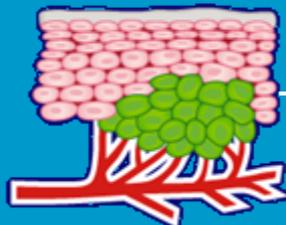
4. Text book of Medical Oncology, Edit by F. Covalli, H. Hansen, S. Kaye, II edit., 2000

Костное метастазирование

Первичное
злокачественное
образование



Ангиогенез



Инвазия



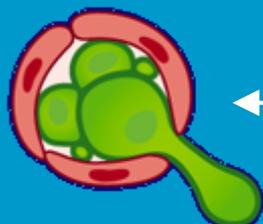
Эмболия



Multicell aggregates
(lymphocytes, platelets)

Transport

Взаимодействие с
микроокружением



Экстравазальная
инвазия



Адгезия

Фиксация в отдаленном
капиллярном ложе



Пролиферация
опухолевых
клеток



Костный
метастаз

патогенез и формирование порочного круга



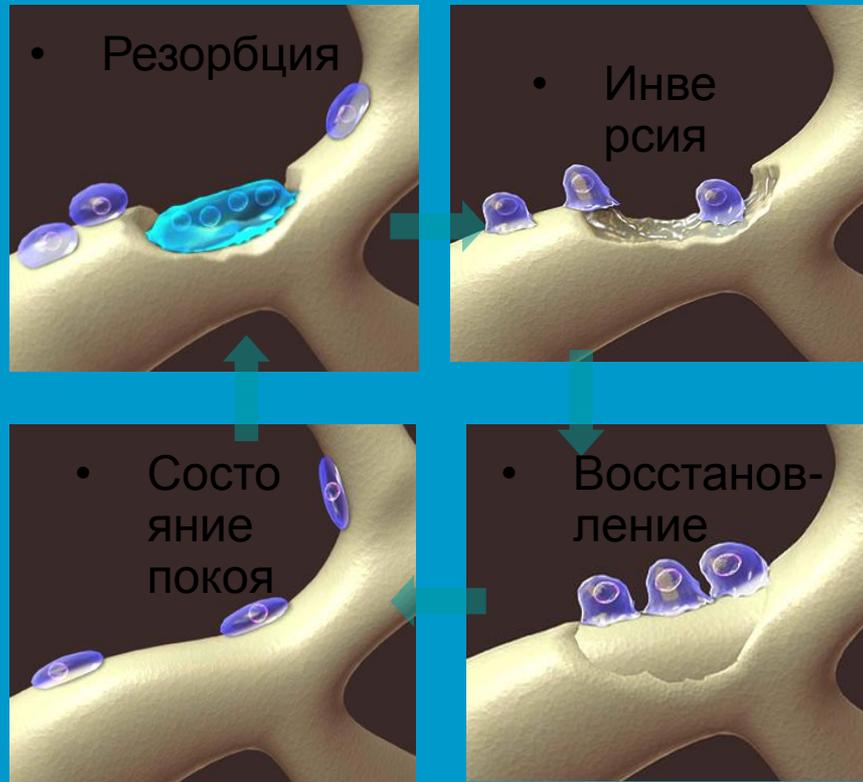
Остеолитические

1. Опухолевые клетки высвобождают гуморальные факторы, стимулирующие активность остеокластов
2. Остеокласты вызывают резорбцию кости
3. При резорбции высвобождаются факторы роста, стимулирующие дальнейший рост опухоли и поддержание порочного круга

Остеобластические

- 1 и 2: Опухолевые клетки высвобождают гуморальные факторы, стимулирующие активность остеокластов и остеобластов
- 3 - остеобласты формируют новую, но структурно неполноценную костную ткань
- 4 - остеокласты и остеобласты высвобождают факторы роста, стимулирующие рост опухоли

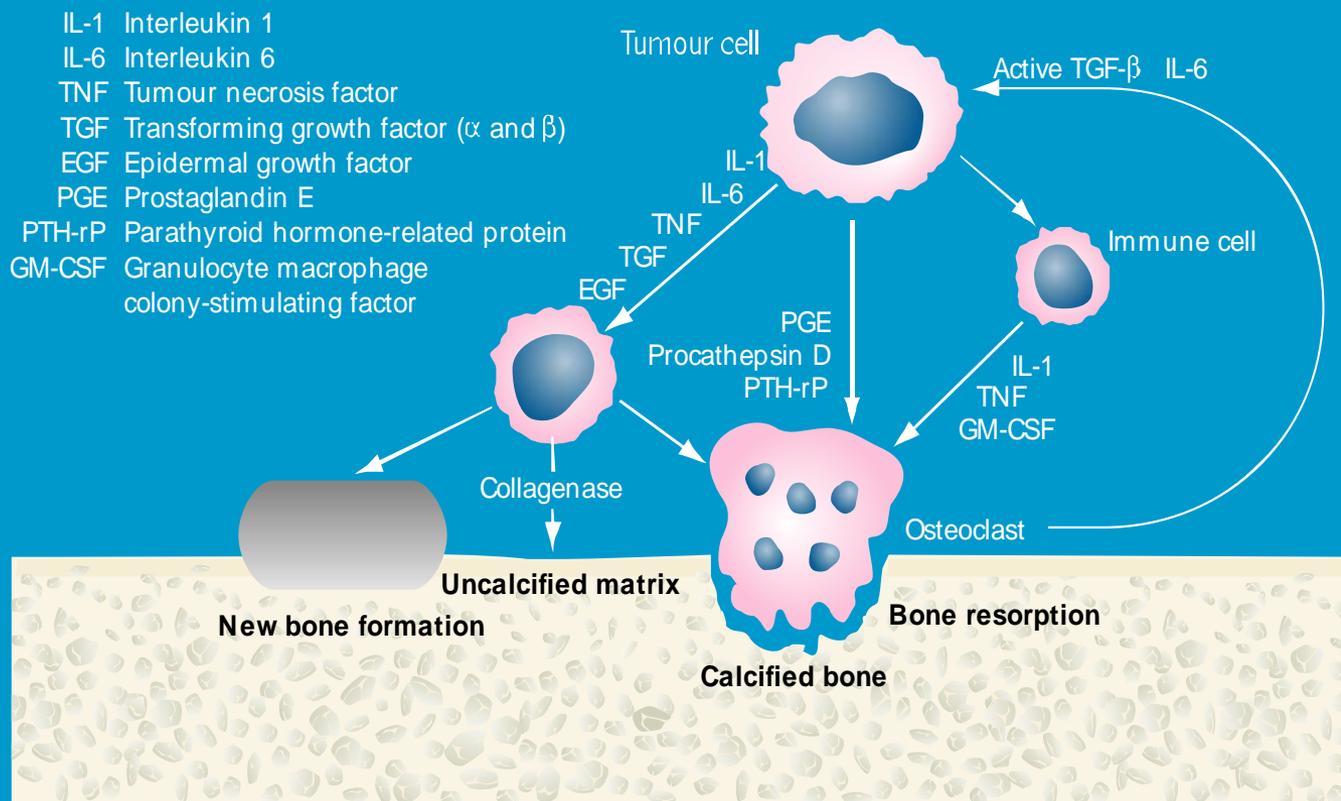
Ремоделирование кости в норме¹



- **Резорбция**
Остеокласты разрушают минеральный скелет кости, что приводит к возникновению эрозивного дефекта
- **Инверсия**
Мононуклеарные 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. Период состояния покоя сменяется периодом незначительной клеточной активности до тех пор, пока не начнется новый цикл ремоделирования

1. Mundy GR. Bisphosphonates as cancer drugs. *Hosp Pract.* 1999;34:81-94.
2. Kanis JA, McCloskey EV. Bone turnover and biochemical markers in malignancy. *Cancer.* 1997;80:1538-1545
3. Rubens RD, Coleman RE. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology.* New York: Churchill Livingstone; 1995:643-665

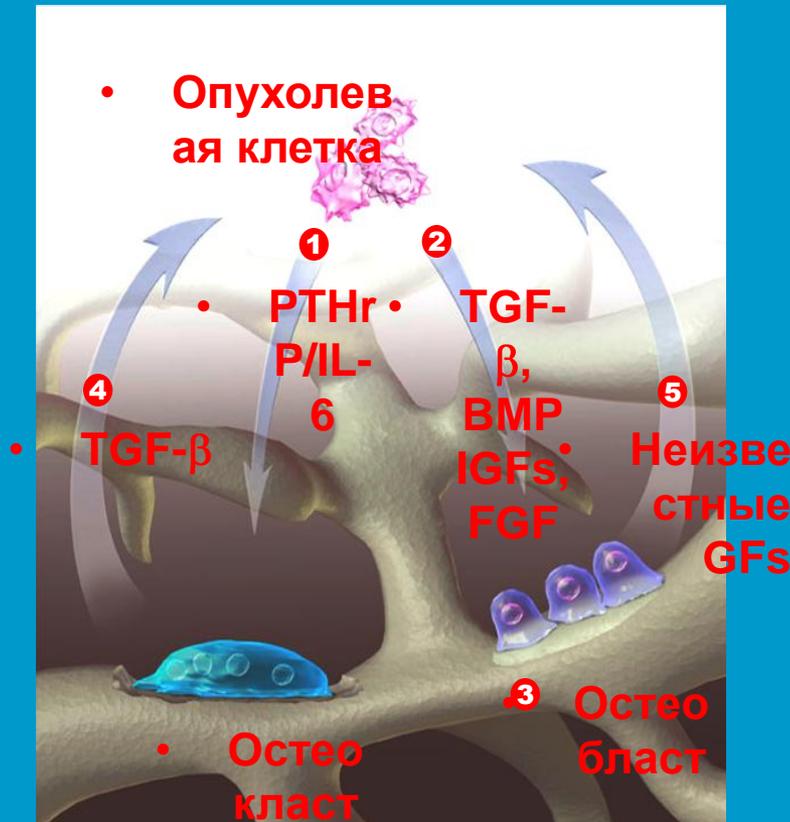
Патогенез остеолитических метастазов в кости^{1,2}



1. Rubens RD. *Clinical Oncology*. 1995.

2. Mundy GR. *Hosp Pract*. 1999.

Патогенез остеолитических/остеобластических костных метастазов РПЖ¹⁻⁴



- Основные механизмы:
- Опухолевые клетки продуцируют вещества, стимулирующие как остеокласты **1**, так и остеобласты **2**
- Вокруг скоплений опухолевых клеток происходит избыточное образование костной ткани, что снижает прочность кости и может привести к разрушению позвонков **3**
- Активность остеокластов и остеобластов **4** приводит к высвобождению факторов роста, стимулирующих рост опухолевых клеток, одновременно поддерживающих цикл резорбции кости и аномальный рост кости **5**

1. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer*. 1997;80:1581-1587. 2. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;80:1674-1679. 3. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer*. 1997;80:1546-1556. 4. Boyce BF, Yoneda T, Guise TA. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. *Endocr Relat Cancer*. 1999;6:333-347.

Маркеры костных метастазов

- **Остеобластические маркеры:** щелочная фосфатаза (ALP), карбокситерминальный пропептид коллагена I типа (PICP), аминотерминальный пропептид коллагена I типа (PINP), остекальцин
- **Остеокластические маркеры:** тартрат-резистентная кислая фосфатаза (TRAP), фрагмент С-телопептида (СТх), фрагмент N-полипептида (NTх), пиридинолин (Pyr), дезоксипиридинолин (D-Pyr)

Осложнения костного метастазирования

Гиперкальциемия

Костные осложнения опухолевого поражения костей:

- патологические переломы
- компрессия спинного мозга
- необходимость хирургического вмешательства
- необходимость лучевой терапии

Современные подходы к лечению костных метастазов

- Лучевая терапия
- Гормональная терапия
- Химиотерапия
- Хирургическое лечение
- Обезболивание
- Бисфосфонаты¹
 - Терапия выбора при гиперкальциемии злокачественных заболеваний
 - Мощные ингибиторы патологической резорбции костей
 - Эффективная терапия осложнений при метастазах в кости

Традиционные подходы к лечению костных метастазов при различных опухолях

Лечебный подход	Рак молочной железы	Множественная миелома	Рак предстательной железы	Рак легкого
Лучевая терапия	√	√	√	√
Эндокринная терапия	√	√	√	
Химиотерапия	√	√	√	√
Ортопедические процедуры	√	√	√	√
Обезболивание	√	√	√	√
Радионуклидная терапия (стронций 89, самарий 153)		√	√	
Бисфосфонаты	√	√	√*	√

* достоверное снижение риска костных осложнений при РПЖ доказано только для золедроновой к-ты

История применения бисфосфонатов

Данная группа препаратов разработана и внедрена в практику в течение последних 30 лет,

Они разработаны на основе неорганических пирофосфатов.

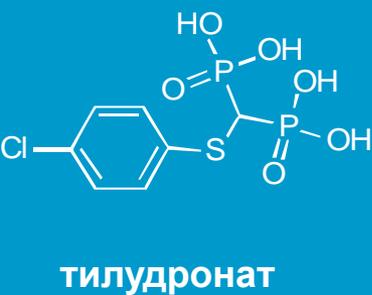
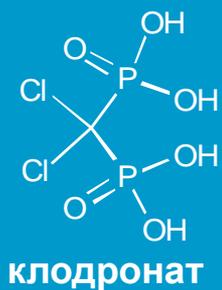
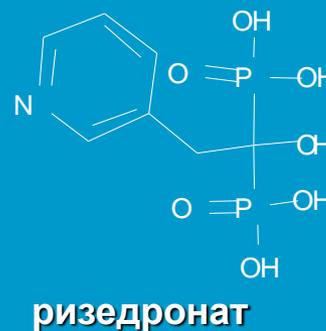
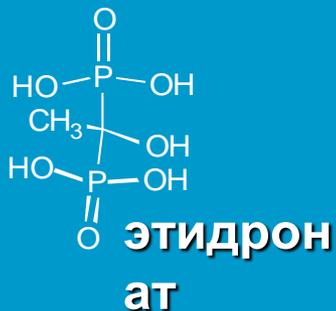
С 1991 года ведутся активные исследования по изучению их эффективности.

Что такое бисфосфонаты?

Бисфосфонаты - это аналоги эндогенного пирофосфата, в котором центральный атом кислорода замещен атомом углерода

Гидроксильный остаток обеспечивает высокое сродство к кристаллам кальция и минеральному веществу костной ткани

Различные классы бисфосфонатов1,2



1. Thurlimann B. *Bisphosphonates in Clinical Oncology: Focus on Pamidronate*. 1999.
2. Fleisch H, *Endocr Rev*. 1998.

Роль бисфосфонатов в лечении костных метастазов:

Предотвратить или отсрочить развитие костных осложнений

Уменьшить болевой синдром

Улучшить качество жизни

Лечение гиперкальциемии

ЗОМЕТА® (золедроновая кислота) — механизм действия

Золедроновая кислота снижает резорбцию кости путем ингибирования гиперактивности остеокластов

Механизм действия

- Функциональное подавление зрелых остеокластов¹
- Ингибирование созревания остеокластов²
- Ингибирование мобилизации остеокластов к месту резорбции кости²
- Подавление продукции цитокинов (IL-1, IL-6)³
- Ингибирование инвазии и адгезии опухолевых клеток к костному матриксу^{4,5}

1. Green J, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994;9:745-751. 2. Evans CE, Braidman IP. Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1994;26:95-107. 3. Derenne S, Amiot M, Barille S, et al. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. *J Bone Miner Res.* 1999;14:2048-2056. 4. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res.* 2000;60:2949-2954. 5. Marion G, Serre CM, Trzeciak MC, et al. Bisphosphonates inhibit the platelet-aggregating activity of tumor cells, a process involved during hematogenous dissemination of metastatic cells. (Abstract T330). *Bone.* 1998;23:S279.

Рак предстательной железы

РПЖ подразделяют :

Локализованный рак (опухоль не выходит за пределы капсулы)

Местно-распространенный рак (прорастание опухолью капсулы, метастазы в региональные лимфоузлы)

Распространенный рак (метастазы в отдаленные лимфоузлы и другие органы)

Основные методы терапии : хирургический, лучевая терапия, хирургическая или медикаментозная кастрация, антиандрогены

Рак предстательной железы. Использование Резорбы на разных стадиях заболевания

■ *РПЖ с метастазами в кости*

■ *Применение Резорбы позволяет отсрочить время до появления костных осложнений, улучшить качество жизни*

■ *РПЖ без метастазов в кости - местно-распространенный рак (после кастрации)*

■ *Применение Резорбы увеличивает плотность костного матрикса, предотвращает развитие переломов на фоне остеопении*

Рак предстательной железы.

Изменение структуры костного матрикса на фоне гормонотерапии

- Андрогенная блокада - основной компонент терапии у 70% больных местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы.
- Хроническая андрогенная супрессия может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани, тем самым потенцируя риск возникновения переломов у больных.
- Патогенетические механизмы, вызывающие деструкцию костей, не связанную с андрогенной блокадой, играют главную роль в возникновении клинически значимых костных осложнений.
- Конечный результат этих сложных процессов - уменьшение прочности кости и повышение риска костных осложнений.

Лечение костных метастазов рака предстательной железы (исследование 039)¹

- Рандомизированное, двойное-слепое
- Плацебо-контролируемое в параллельных группах
- Международное многоцентровое (136 центров)
- 15-месячная фаза оценки безопасности и эффективности
- Всего 422 амбулаторных пациента, средний возраст 72 года; ранее получавшие гормоно-, х/т- или лучевую терапию и в процессе лечения
- Группы рандомизации: внутривенное введение Зометы 4 мг (n=214) или плацебо (n=208)

1. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, ZOMETA® (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both lytic and blastic lesions: a comparison to pamidronate. Presented at the Chemotherapy Foundation Symposium XIX. November 7–10, 2001. New York, NY. Abstract number 34.

Лечение костных метастазов рака предстательной железы: критерии включения (исследование 039)¹

Гистологически подтвержденная карцинома простаты с выявленными метастазами в кости

- **15-месячный период исследования**
- **Соответствующая антинеопластическая терапия на момент включения в исследование**
- **Уровень креатинина в сыворотке крови — 3.0 мг/дл (265 μмоль/л)**
- **ECOG статус 0, 1 или 2**
- **Повышение PSA при трех последовательных измерениях**

1. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, ZOMETA® (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both lytic and blastic lesions: a comparison to pamidronate. Presented at the Chemotherapy Foundation Symposium XIX. November 7–10, 2001. New York, NY. Abstract number 34.

Лечение костных метастазов рака предстательной железы: основные критерии оценки¹ (исследование 039)¹

- Основные критерии оценки эффективности
- Возникновение костного осложнения и/или интенсификация терапии:
 - Патологические переломы
 - Переломы позвоночника
 - Невертебральные переломы
 - Компрессия спинного мозга
 - Радиационная терапия костей
 - Хирургическое лечение
 - Изменение антинеопластической терапии из-за усиления болей в костях
- Дополнительные критерии оценки
 - Время до первого костного осложнения
 - Обезболивающий эффект
 - Применение анальгетиков
 - Качество жизни

1. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, ZOMETA® (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both lytic and blastic lesions: a comparison to pamidronate. Presented at the Chemotherapy Foundation Symposium XIX. November 7–10, 2001. New York, NY. Abstract number 34.

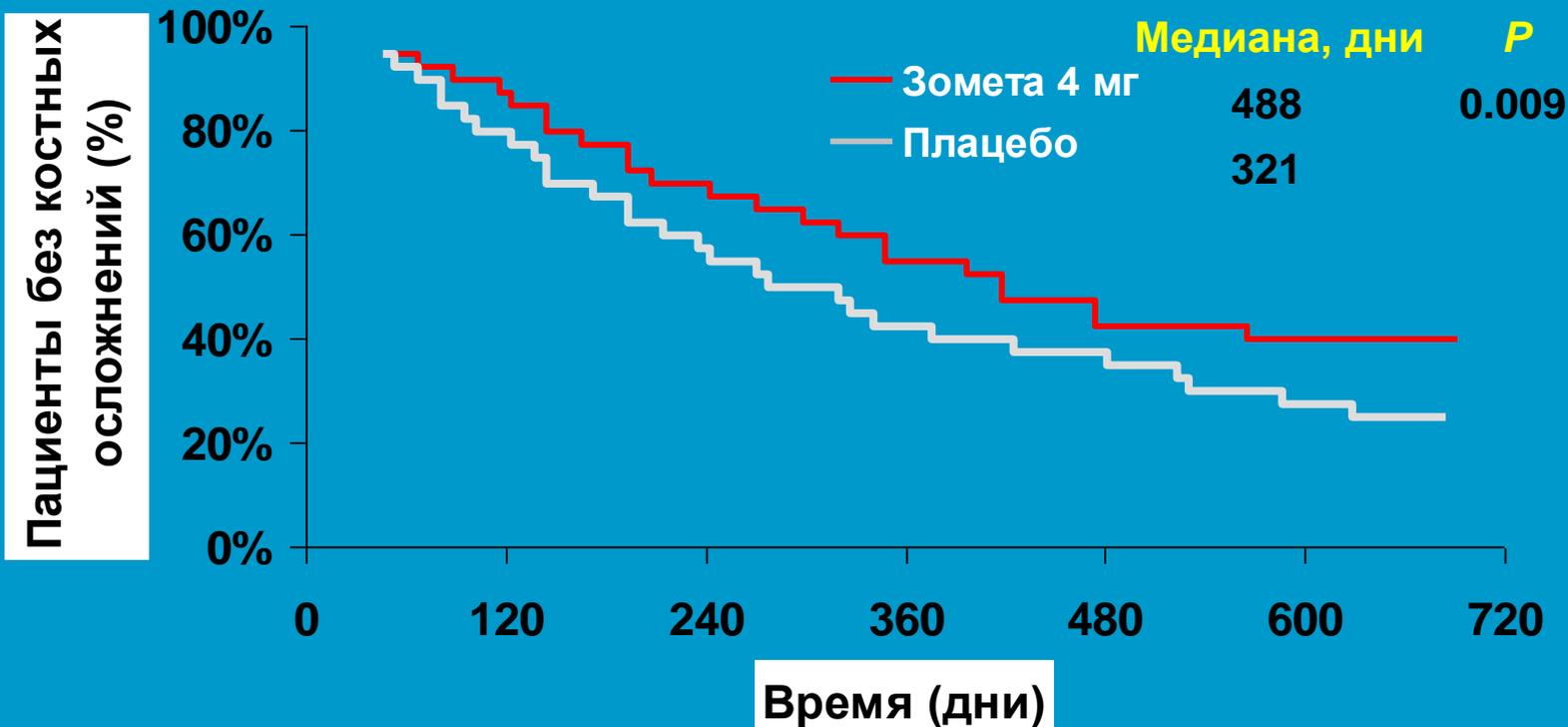
Преимущества Зометы (резорбы) в лечении костных метастазов РПЖ (исследование 039)

Возникновение костных осложнений
в исследуемых группах;

	<i>кол-во пациентов, (%)</i>	
	Зомета 4 мг (n=214)	Плацебо (n=208)
■ Патологические переломы	28 (13)	46 (22)
■ Компрессия спинного мозга	9 (4)	14 (7)
■ Лучевая терапия	49 (23)	61 (29)
■ Операции на костях	5 (2)	7 (3)
■ Изменение противоопухолевой терапии	0 (0)	14 (7)

Преимущества Зометы (РЕЗОРБЫ) в лечении костных метастазов РПЖ (исследование 039)¹

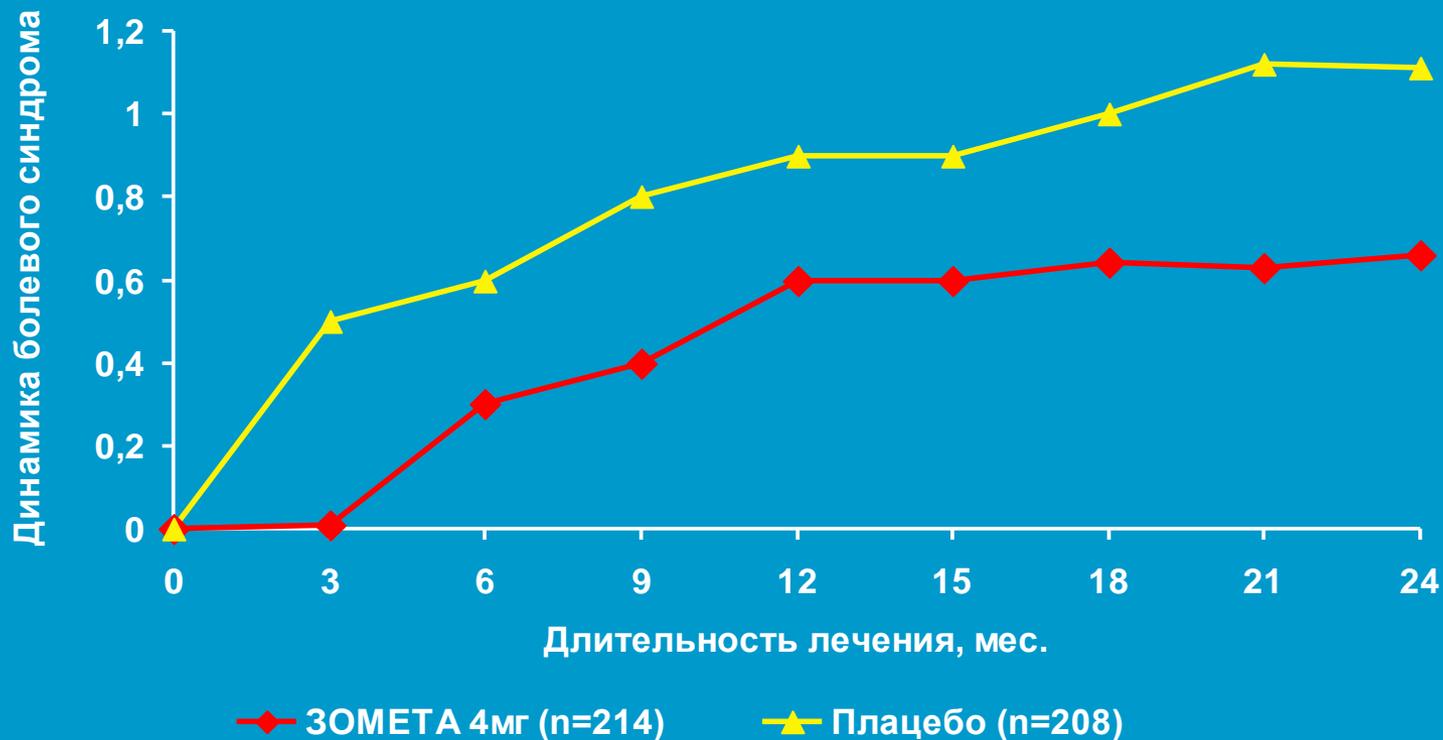
Зомета(РЕЗОРБА) достоверно увеличивает время до развития первого костного осложнения (более 5 месяцев)



Зомета 4 мг	214	149	97	70	47	35	3
Плацебо	208	128	78	44	32	20	3

Преимущества Зометы (РЕЗОРБЫ) при костных метастазах РПЖ (исследование 039)

Динамика болевого синдрома



D., et al. Zoledronic acid is well tolerated for up to 24 months and significantly reduces skeletal complications in patients metastatic to bone. AUA meeting; April 26-May 1, 2003. abstract 1472.

Лечение костных метастазов рака а железы (исследование 039)¹

■ **Зомета(РЕЗОРБА)** — первый бисфосфонат, эффективный в лечении костных метастазов рака предстательной железы.

Доказано:

- Уменьшение частоты развития осложнений костных метастазов на 25%
- Достоверное увеличение времени до первого костного осложнения (более 5-ти месяцев)
- Снижение болевого синдрома во время лечения

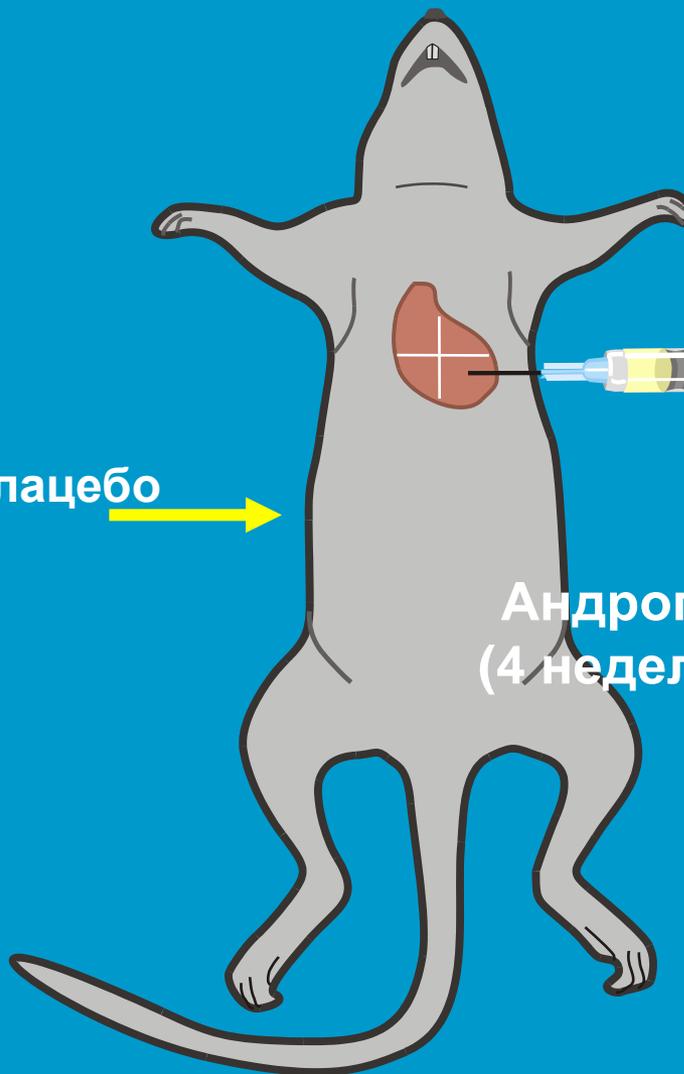
1. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, ZOMETA® (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both lytic and blastic lesions: a comparison to pamidronate. Presented at the Chemotherapy Foundation Symposium XIX. November 7–10, 2001. New York, NY. Abstract number 34.

Модель костных метастазов

Орхидэктомия
Или
Sham-хирургия
(День 0)



Золедроновая кислота / Плацебо
(ежедневно с 0 дня)



PC-3

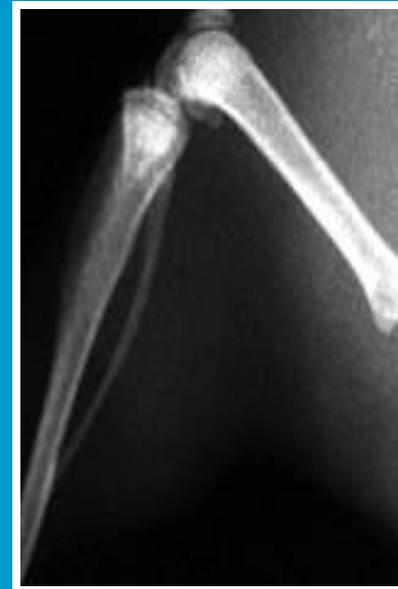
Андроген-рефрактерный
(4 недели после операции)

Костная плотность
Морфология кости

Андрогенная Депривация Увеличивала Количество Костных Метастазов Рака Простаты (РС-3). Блокирование Золедронатом.

Контрольная группа

Золедроновая кислота



Sham

Орхидэкт.

Sham

Орхидэкт.

Опыт применения препарата «резорба» В МНИОИ им. П.А. Герцена

- В отделении онкоурологии лечение проводилось 67 больным в возрасте 47-74 лет
- У всех больных определялись метастазы в костях скелета.
- Каждый больной, наряду с гормональной терапией получал препарат «зомета» 1 раз в 21-25 дней, в/в капельно (15 мин.инфузия)

- Оценка объективного эффекта проводилась по данным сцинтиграфии скелета через 6 и 12 месяцев от начала лечения.
- Субъективный эффект оценивался по шкале статуса активности по ВОЗ и ECOG
- А также по шкале болевого синдрома по ВОЗ

- Выраженность болевого синдрома по шкале ВОЗ – 1-3.
- Общее состояние по шкале ВОЗ – так же 1-3.
- Более чем у половины больных уровень кальция был выше установленной нормы.

- У 24 (35,8 %) больных, до включения в исследование, количество костных очагов опухоли не превышало 20,
- У 16 (23,3 %) больных наблюдалось практически тотальное поражение костей скелета («superscan»)
- У 7 (10,4 %) больных количество очагов было в пределах 5.
- У 20 (29,9 %) больных количество очагов превышало 20 очагов, но не достигало тотального поражения.

- У всех наблюдаемых больных по рекомендациям компании производителя проводился мониторинг уровня сывороточного креатинина, мочевины и кальция.
- Все больные дополнительно получали препараты витамина Д и кальций в виде пищевой добавки в стандартной дозировке

Результаты

- В течение первых двух курсов у всех больных было отмечено прекращение болевого синдрома.
- А также наблюдалось повышение статуса активности с 3 до 1,
- В 10 (14,9 %) случаях, спустя 4 месяца от начала терапии, было отмечено прогрессирование процесса (поражение лимфатических узлов, усиление боли, рост ПСА),

Результаты

- В 5 (7,5 %) случаях, спустя 8 месяца от начала терапии, также было отмечено прогрессирование.
- У 1 больного с количеством костных очагов менее 5 после 6 курсов метастатические очаги не выявлялись (отсутствие накопления РФП в костях)
- а в остальных случаях (51 – 76,1 %) – отмечалось снижение накопления РФП в костях и стабилизации.

Применение зометы (резорбы)
не влияет на течение
опухолевого процесса, а лишь
оказывает эффект в отношении
КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Проведено многоцентровое
двойное плацебо
контролируемое исследование
по применению препарата
«резорба» для профилактики
костных метастазов у больных
местнораспространенным раком
предстательной железы.

В это исследование планируется набрать более 600 больных.

В МНИОИ в настоящее время наблюдается 4 больных по данному протоколу.

**Зомета® (резорба) в лечении больных с
метастазами в кости при раке
предстательной железы:
результаты Российского
многоцентрового исследования**

ЗОМЕТА® (РЕЗОРБА)

в лечении больных раком
предстательной железы (РПЖ) с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Открытие мультицентрового исследования - Март 2004

Период набора пациентов - 1,5 года

Период наблюдения за больными - 8 мес.

Включено пациентов - 86

ЗОМЕТА®-РЕЗОРБА

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Центры принимавшие участие в исследовании:

- МРНЦ РАМН (г. Обнинск)
- РОНЦ РАМН (г. Москва)
- МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ (Москва)
- ГВКГ им. Н.Н. Бурденко (г. Москва)
- Клиника урологии РМАПО (г. Москва)
- ГОД (г. Санкт-Петербург)
- РОД (г. Казань)
- ООД (г. Челябинск)
- Клиника урологии УГМА (г. Екатеринбург)
- ГОД (г. Тюмень)
- РКОД (г. Уфа)

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Цели исследования:

- Определение эффективности ЗОМЕТЫ в предотвращении и/или снижении риска развития скелетных осложнений, связанных с наличием метастазов в кости у больных гормоночувствительным РПЖ
- Определение эффекта ЗОМЕТЫ в отношении изменения минеральной плотности костной ткани у больных после орхэктомии или получающих постоянную андрогенную блокаду

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Оценка эффективности терапии :

- Статус активности
- Болевой синдром
- Сцинтиграфическое и рентгенографическое исследование
- Маркеры костной резорбции
- Минеральная плотность костной ткани (денситометрия)

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)



резорба®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Характеристика больных:

Средний возраст - 62 года
(от 42 до 79 лет)

Орхэктомия - 46 чел. (53%)

Медикаментозная кастрация - 40 чел. (47%)

Уровень ПСА менее 20 нг/мл - 36 % пациентов

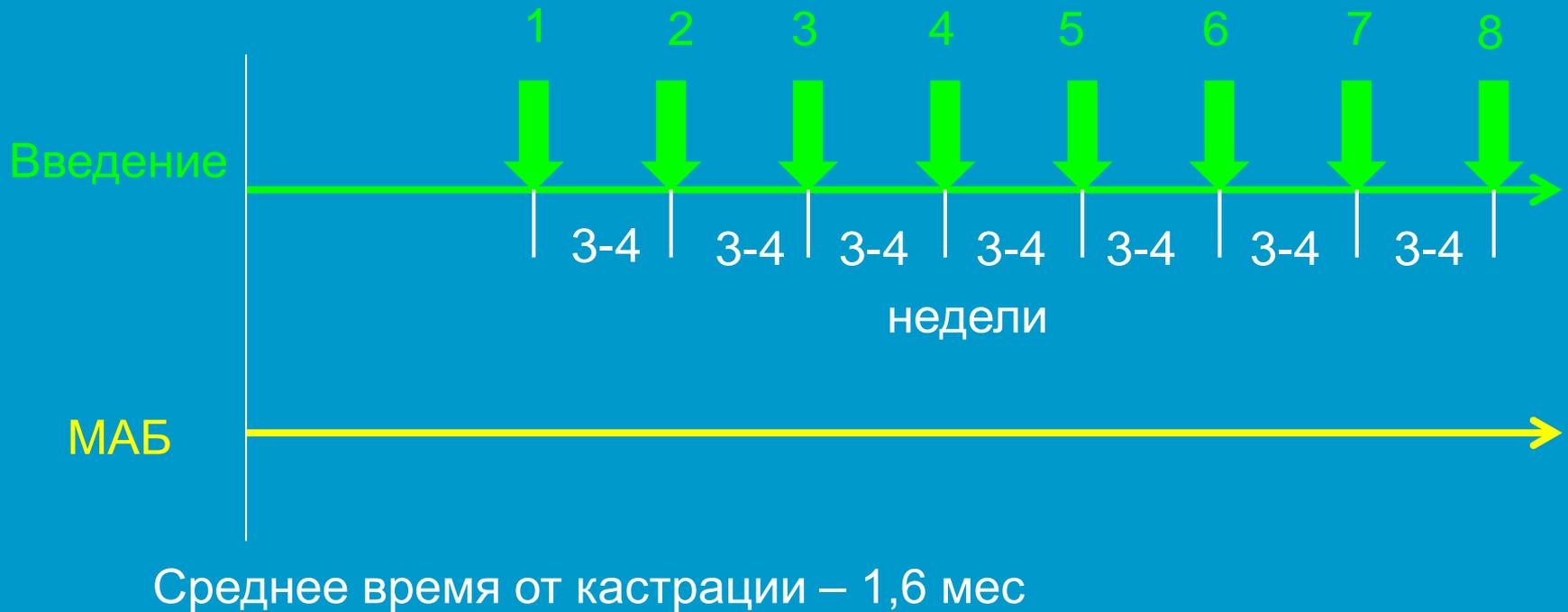
Уровень ПСА 20-100 нг/мл - 42 % пациентов

Уровень ПСА более 100 нг/мл - 22 % пациентов

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Схема введения препарата



РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

- Депривация андрогенов - основной вид терапии у больных местно-распространенным и диссеминированным раком предстательной железы.
- Хроническая андрогенная супрессия может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани, тем самым потенцируя риск возникновения переломов у больных.
- Нарушение нормального костного метаболизма, связанного с метастатическим процессом в костях, играет главную роль в возникновении клинически значимых костных осложнений.
- Результатом этих сложных процессов является уменьшение прочности кости и повышение риска костных осложнений.

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

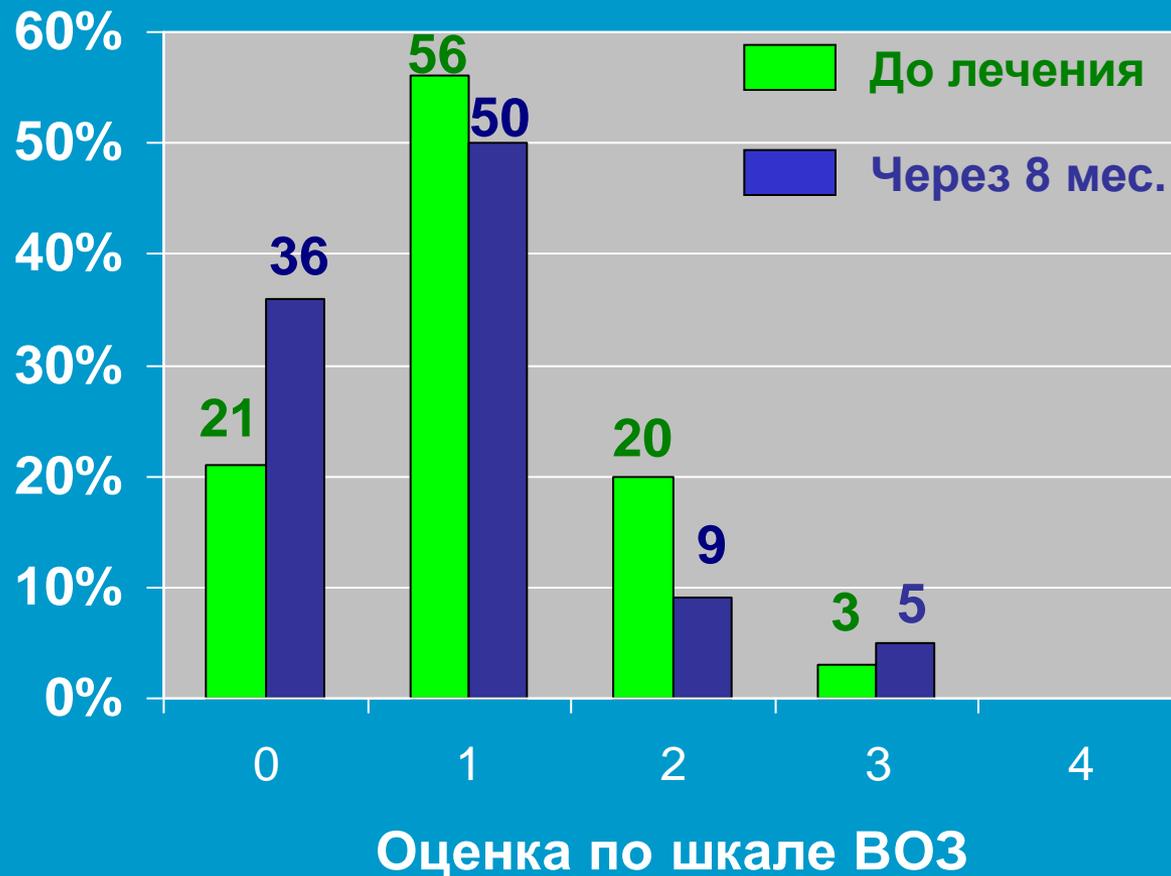
Классификация пациентов по количеству костных метастазов по результатам сцинтиграфии (по M.Soloway, 1998)

0 – нормальная сканограмма или мин. изменения	0 (0%)
1 – кол-во костных метастазов менее 6	32 (37%)
2 – кол-во костных метастазов от 6 до 20	31 (36%)
3 – кол-во метастазов превышает 20, но меньше, чем “superscan”	9 (11%)
4 - “superscan”, т.е. поражены более 75% ребер, позвонков или костей таза	14 (16%)

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

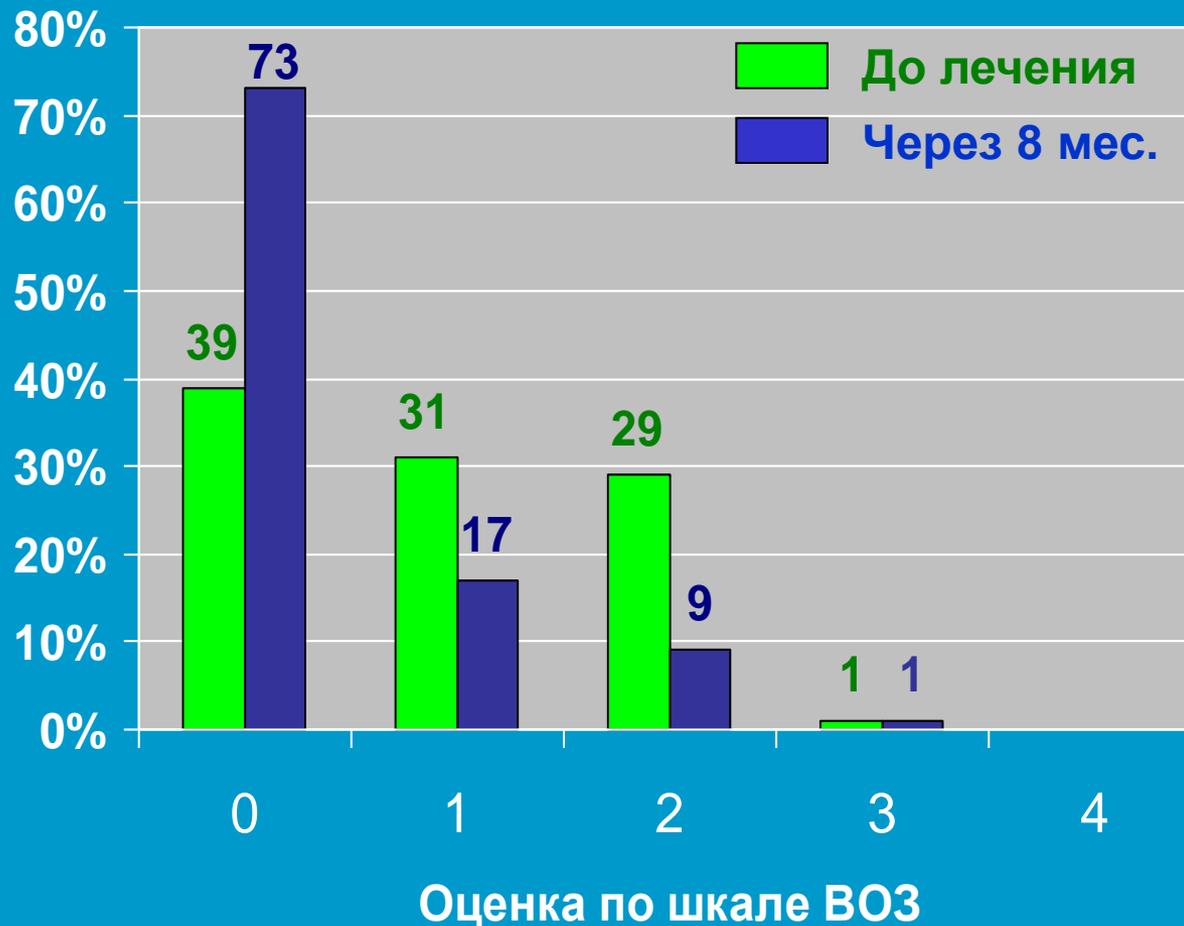
Динамика активности пациентов через 8 мес. терапии ЗОМЕТОй
(n=70)



РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Динамика болевого синдрома через 8 мес. терапии ЗОМЕТОй



РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

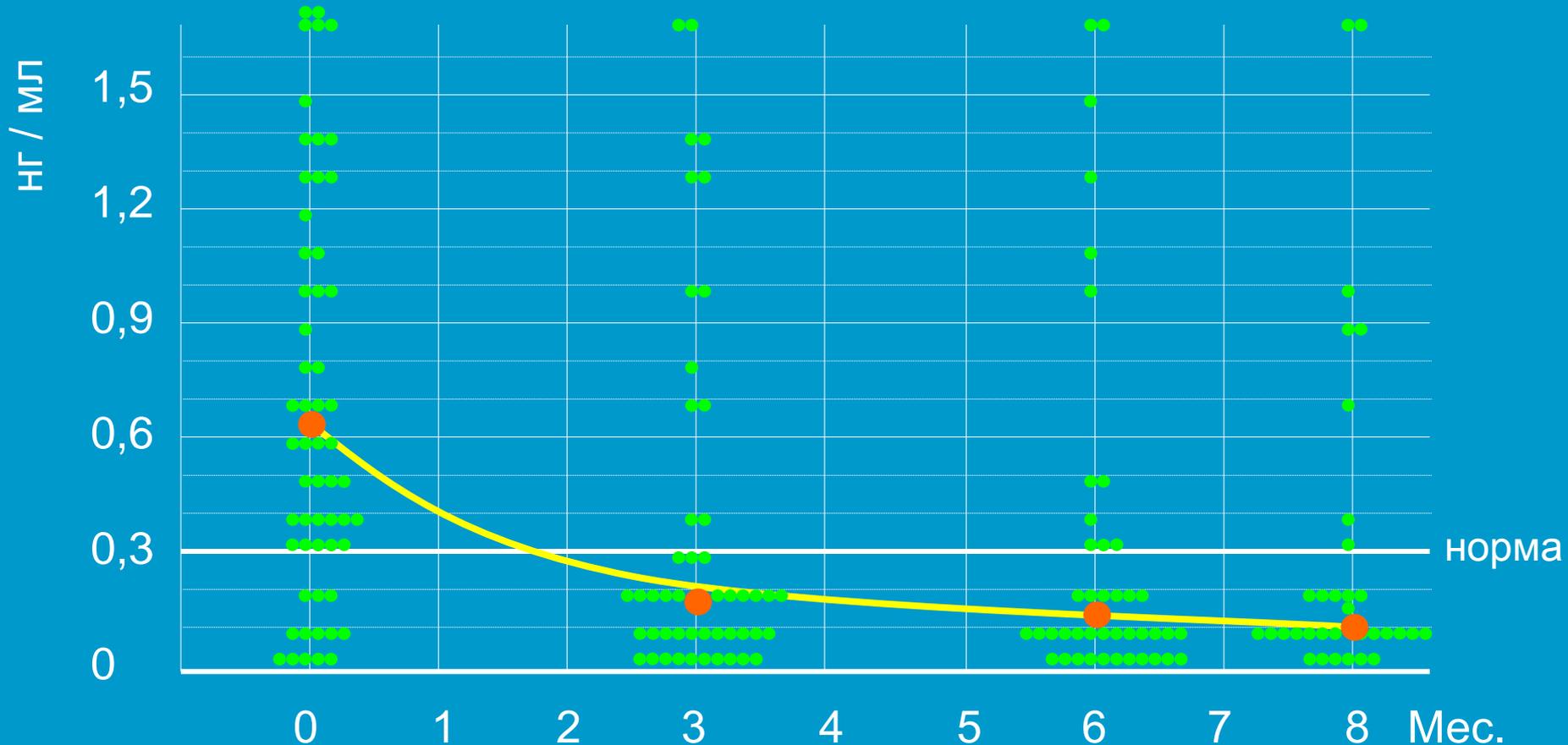
Влияние терапии на уровень маркера костной резорбции
 β -cross laps [в процентах больных]

Показатели	через 8 мес.
Снижение уровня до нормы	51%
Снижение уровня более, чем на 50%	7%
Отсутствие снижения	3%

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Динамика медиан маркёра костной резорбции β -cross laps



РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Корреляция уровня β -cross laps с клинической эффективностью
после 8 мес. терапии

Уровень β -cross laps в
пределах нормы
81 % пациентов

ИЗ НИХ

Стабилизация **98 %**
Прогрессия **2 %**

Уровень β -cross laps
выше нормы
19 % пациентов

ИЗ НИХ

Стабилизация **91 %**
Прогрессия **9 %**

РЕЗОРБА®

в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Динамика минеральной плотности костной ткани
после 8 мес. терапии

Динамика МПКТ

n=54

Отсутствие динамики

n=22

Увеличение МПКТ

n=31

Стабилизация
метастатических
очагов

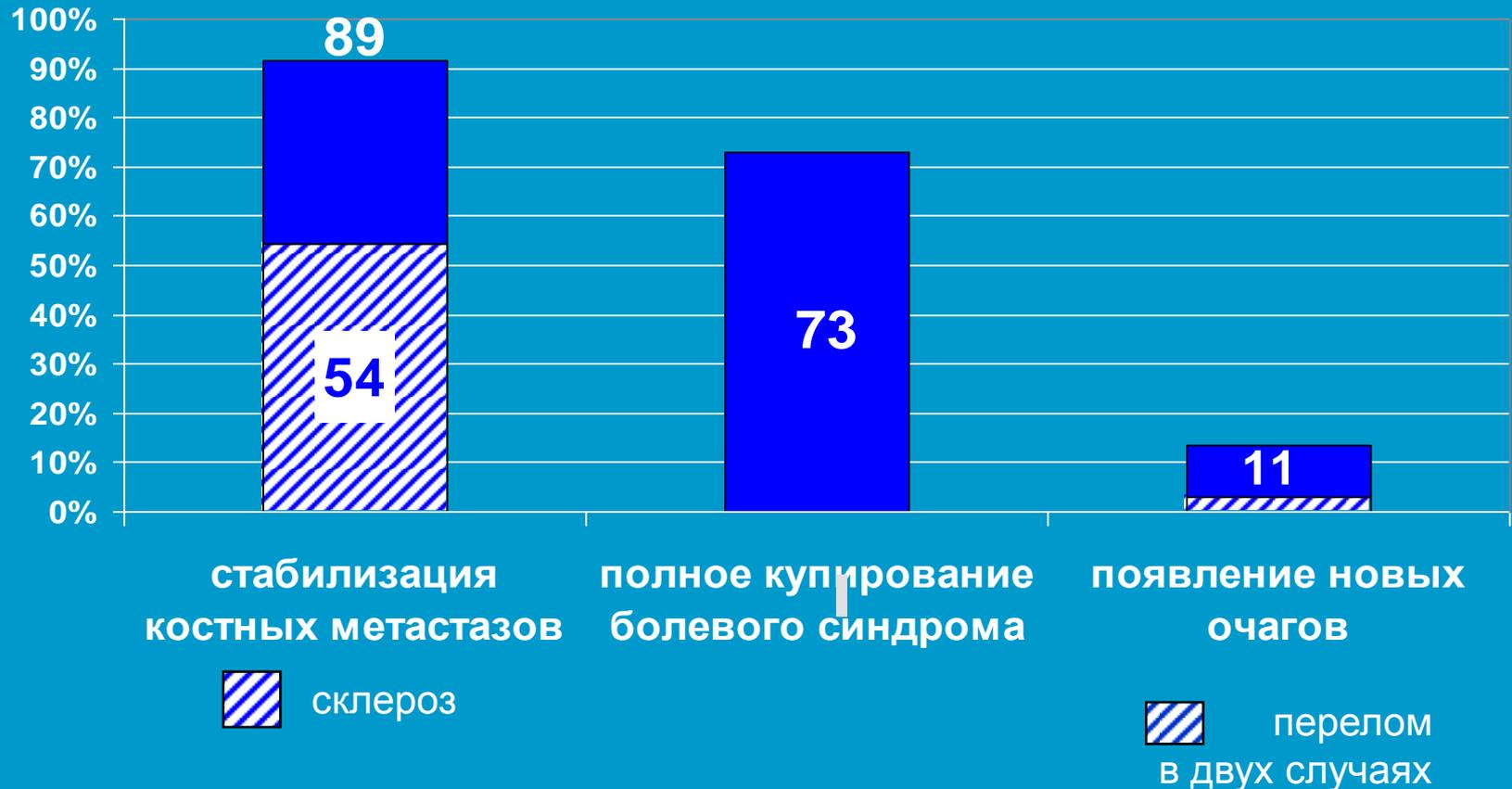
Снижение МПКТ

n=1

РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Клиническая эффективность через 8 мес. терапии



РЕЗОРБА®

в лечении больных гормоночувствительным РПЖ с метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)

Выводы

- У 97 % больных на протяжении 8-ти месяцев терапии не было зарегистрировано ни одного костного осложнения.
- Более чем у 50% пациентов отмечена частичная репарация метастатических очагов по данным рентгенографии.
- 73% больных не получали обезболивающую терапию после 8-ти курсов Резорбы
- Использование маркера костной резорбции β -cross laps может служить дополнительным прогностическим фактором для оценки динамики метастатического процесса у больных РПЖ.

РЕЗОРБА в лечении костных метастазов у больных диссеминированным РПЖ

(исследования CZOL446ERU02)

Число больных - 97

Гормонорефрактерные - n=70 (72%)

Гормоночувствительные - n=27 (28%)

Классификация по Soloway - 0 – 1 n=30 (31%)

2 n=20 (20%)

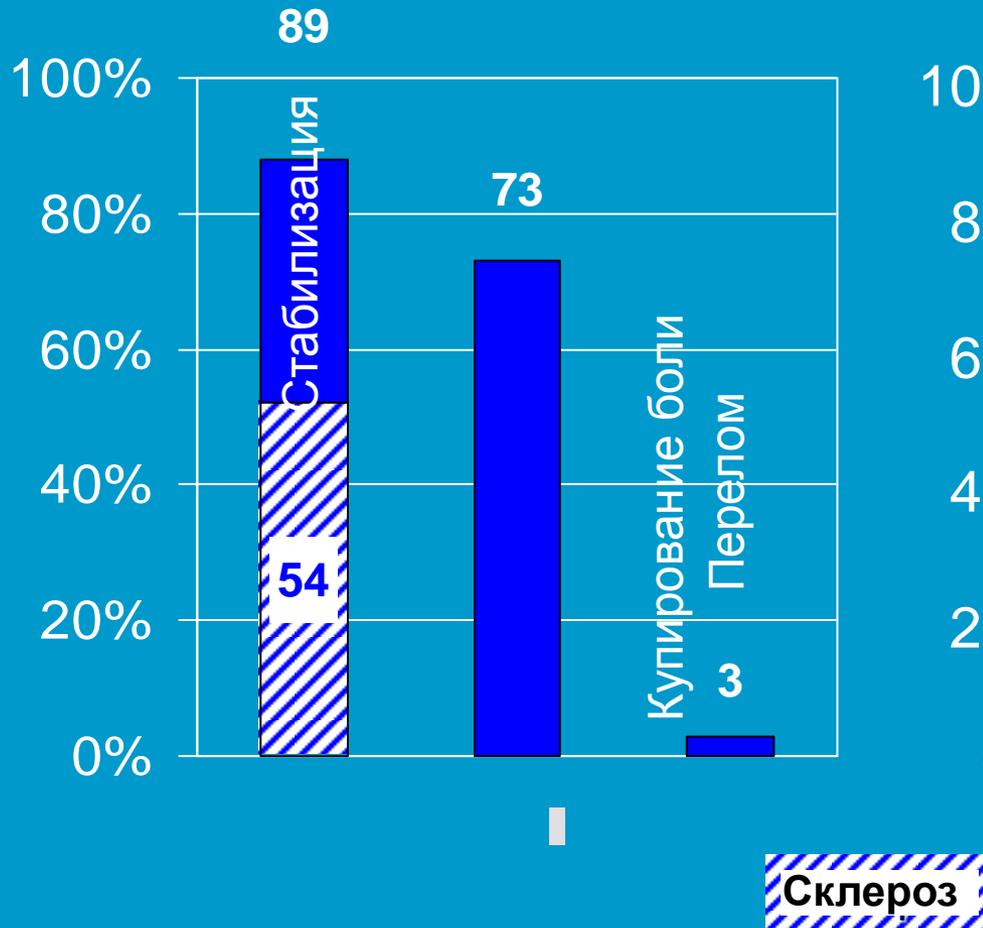
3 n=21 (21%)

4 n=26 (27%)

Среднее значение ПСА - 176,4 нг/мл

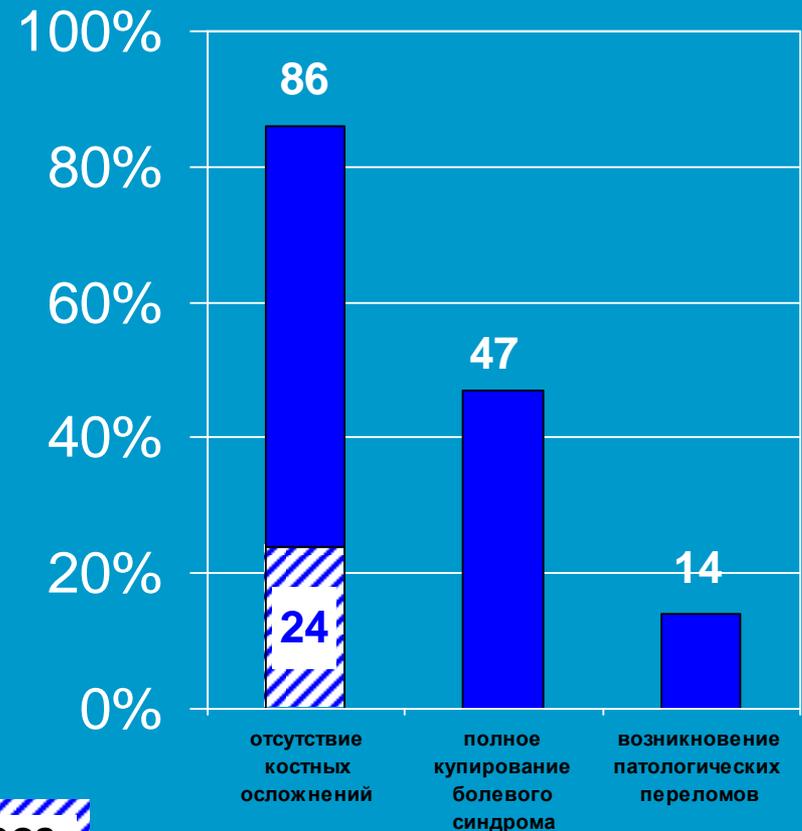
РЕЗОРБА®

в лечении больных РПЖ с
метастазами в кости
(исследование CZOL446ERU03)



РЕЗОРБА®

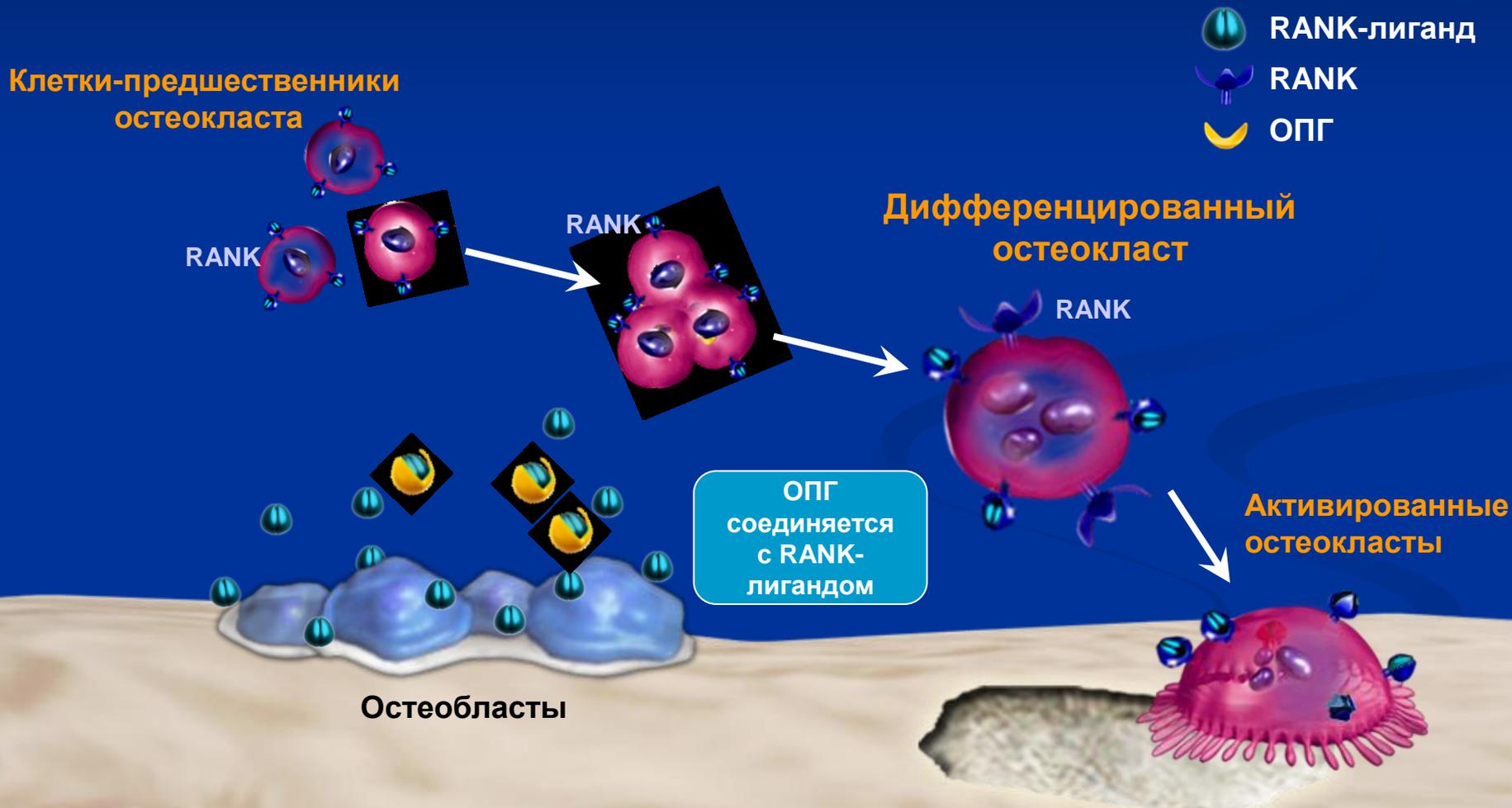
в лечении костных метастазов
у больных
диссеминированным РПЖ
(исследование CZOL446ERU02)



Заключение-резорба

Золедроновая кислота 4 мг —
первый и единственный бисфосфонат с
доказанной клинической эффективностью
при остеолитических, смешанных и
osteобластических метастазах различных
злокачественных опухолей

Остеопротегерин – естественный эндогенный ингибитор RANK-лиганда



Гормональные воздействия на КОСТИ



Протокол исправленный с 2 до 3 лет для увеличения периода оценки безопасности и частоты переломов



показател
и

Основн	<ul style="list-style-type: none"> ■ Относительное изменение BMD поясничного отдела позвоночника от исходного уровня на 24 месяце
Дополн ит	<ul style="list-style-type: none"> ■ Частота новых переломов позвоночника за 36 месяцев ■ Относительное изменение BMD поясничного отдела позвоночника от исходного уровня на 36 месяце ■ Относительное изменение BMD проксимального отдела бедренной кости и её шейки на 24 и 36 месяце ■ Переломы в любой зоне скелета (морфометрические/клинические, позвоночника или других зон) ■ Время до первого клинического перелома ■ Явления безопасности

Дополнительный итоговый показатель: перелом в любом участке

- В группе деносумаба у меньшего количества пациентов ($n = 38$; 5.2%) отмечались случаи переломов в любом участке в течение 36-месячного периода лечения по сравнению с группой плацебо ($n = 53$; 7.2%)
 - Однако это различие не было статистически значимым (RR 0.72, 95% CI [0.48-1.07]; $P = .10$)
- В группе деносумаба в том числе при метастазах рака почки у значительно меньшего количества пациентов ($n = 5$; 0.7%) отмечались случаи множественных переломов в любом участке (>1 перелома в любом участке) по сравнению с группой плацебо ($n = 18$; 2.5%) (RR 0.28; 95% CI [0.10-0.74]; $P = .006$)
- Не наблюдалось значимого различия во времени до первого клинического перелома (клинически очевидных переломов позвоночника и всех переломов за пределами позвоночника) между группами

международное, рандомизированное, двойное-слепое, исследование с активным контролем

Критерии включения

- Гормонрезистентный (кастрационно-резистентный) рак предстательной железы с костными метастазами

Критерии исключения

- В/в терапия бисфосфонатами в настоящее время или в анамнезе

Деносумаб 120 мг п/к и Плацебо в/в* каждые 4 недели (N = 950)

Золедроновая кислота 4 мг в/в* и Плацебо п/к каждые 4 недели (N = 951)

- Кальций и Витамин D были добавлены в обе группы лечения
- Период включения : Май 2006 – Декабрь 2008
- Последняя дата учета данных : Октябрь 2009

*Согласно протоколу и инструкции по применению Золедроната доза для в/в введения будет рассчитываться в зависимости от исходного клиренса креатинина, и интервалы между введениями препарата будут определяться с учетом уровня креатинина в крови.

Доза для п/к инъекции не будет корректироваться при повышении уровня креатинина в крови.

Последовательная оценка первичных и вторичных конечных точек

**Первичная конечная точка оценки эффективности
(Конечная точка не меньшей эффективности)**

Время до возникновения первого ССКС в рамках исследования

Только
если
 $P < 0.05$

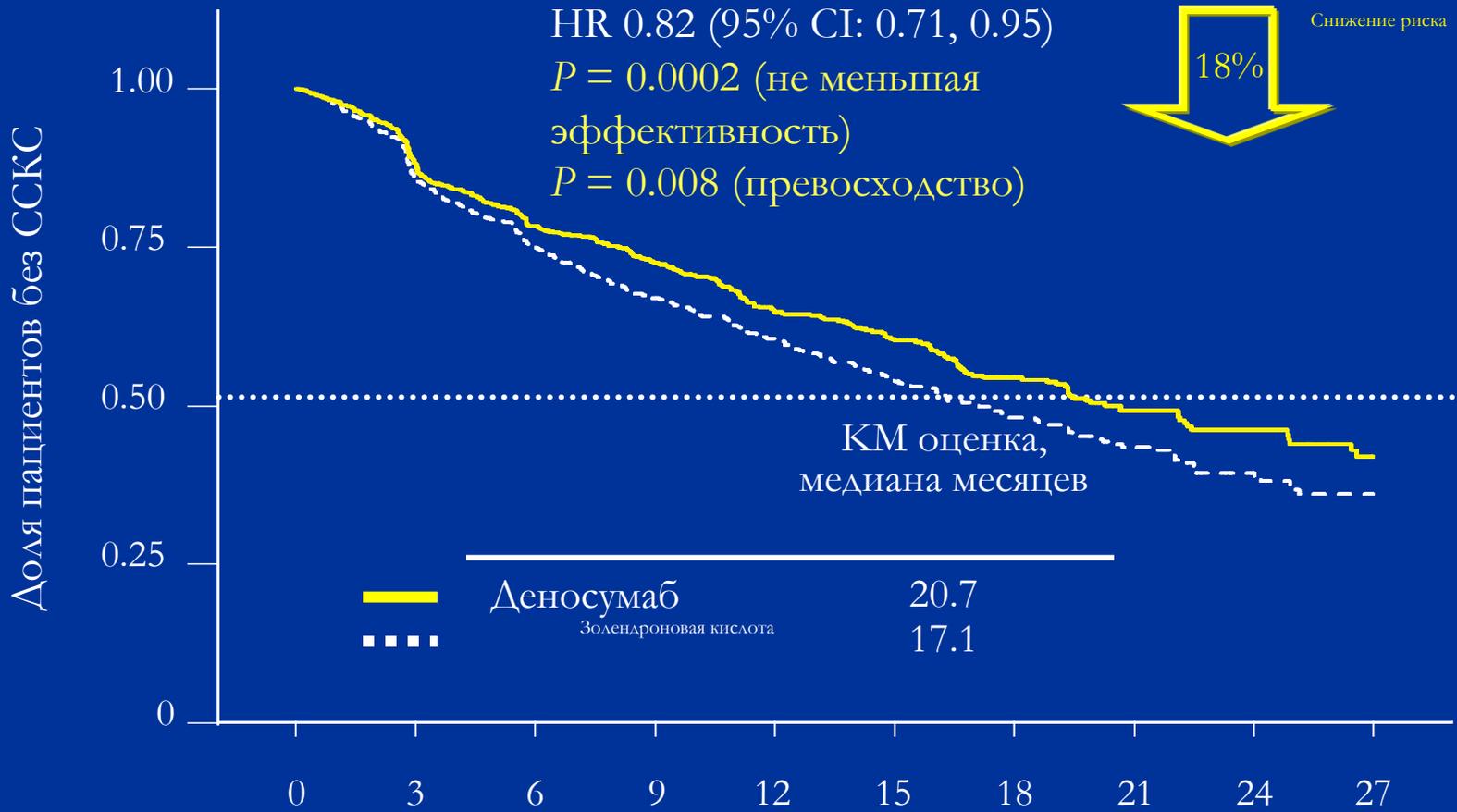
**Вторичные конечные точки оценки эффективности
(Конечная точка преимущества)**

Время до возникновения
первого ССКС в рамках
исследования

Время до возникновения
первого и последующего
ССКС в рамках исследования
(множественные случаи)

Коррекция множественности по Hochberg между двумя вторичными конечными точками

Время до возникновения первого ССКС в рамках исследования



Пациенты в группе риска:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Золедроновая кислота	951	733	544	407	299	207	140	93	64	47
Деносумаб	950	758	582	472	361	259	168	115	70	39

Исследование (месяцы)

**Деносумаб продлевает выживаемость без метастазов
в костную ткань у мужчин с кастрационно-
резистентным РПЖ: результаты
рандомизированного двойного слепого исследования и
3 фазы**

Matthew R Smith, Fred Saad, Robert Coleman, Neal Shore, Karim Fizazi,
Bertrand Tombal, Kurt Miller, Paul Sieber, Lawrence Karsh, Ronaldo Damiao, Teuvo L Tammela,
Blair Egerdie, Hendrik Van Poppel, Joseph Chin, Juan Morote, Tomasz Borkowski, Zhishen Ye, Amy Kupic, Roger Dansey,
Carsten Goessl

Oral Plenary Session, May 2011, AUA Annual Meeting 2011 Washington,

международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-
контролируемое исследование 3 фазы

Пациенты с кастрационно-
резистентным раком
предстательной железы и
высоким риском развития
метастазов

Деносумаб 120 мг п/к каждые 4 недели
(n = 716)

Поддержка Са и витамином D

Плацебо 120 мг п/к каждые 4 недели
(n = 716)

**Первичные
конечные
точки:**

• Выживаемость без метастазов в костную ткань

Время до появления первого метастаза в кости
(симптомного или бессимптомного)
или летальный исход в ходе исследования

**Вторичные
конечные
точки:**

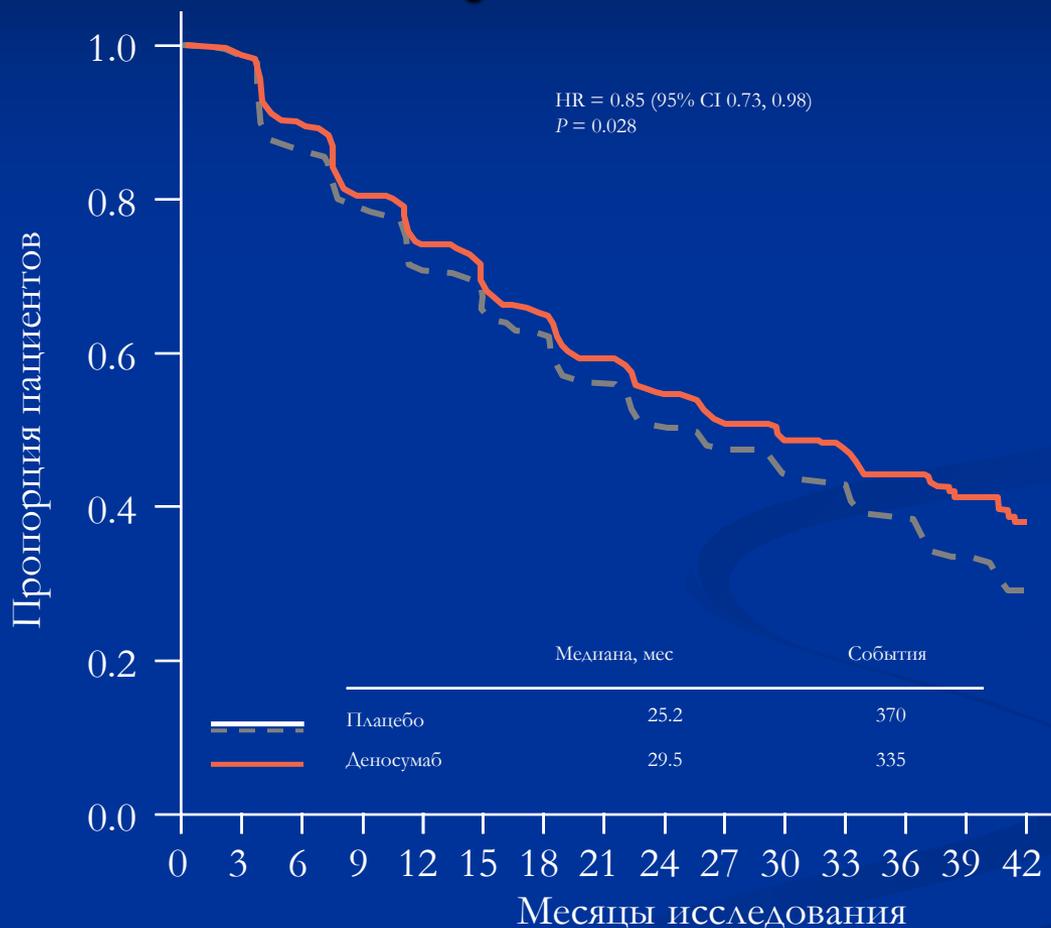
• Время до появления первого костного метастаза

Как симптомного, так и бессимптомного

• Общая выживаемость

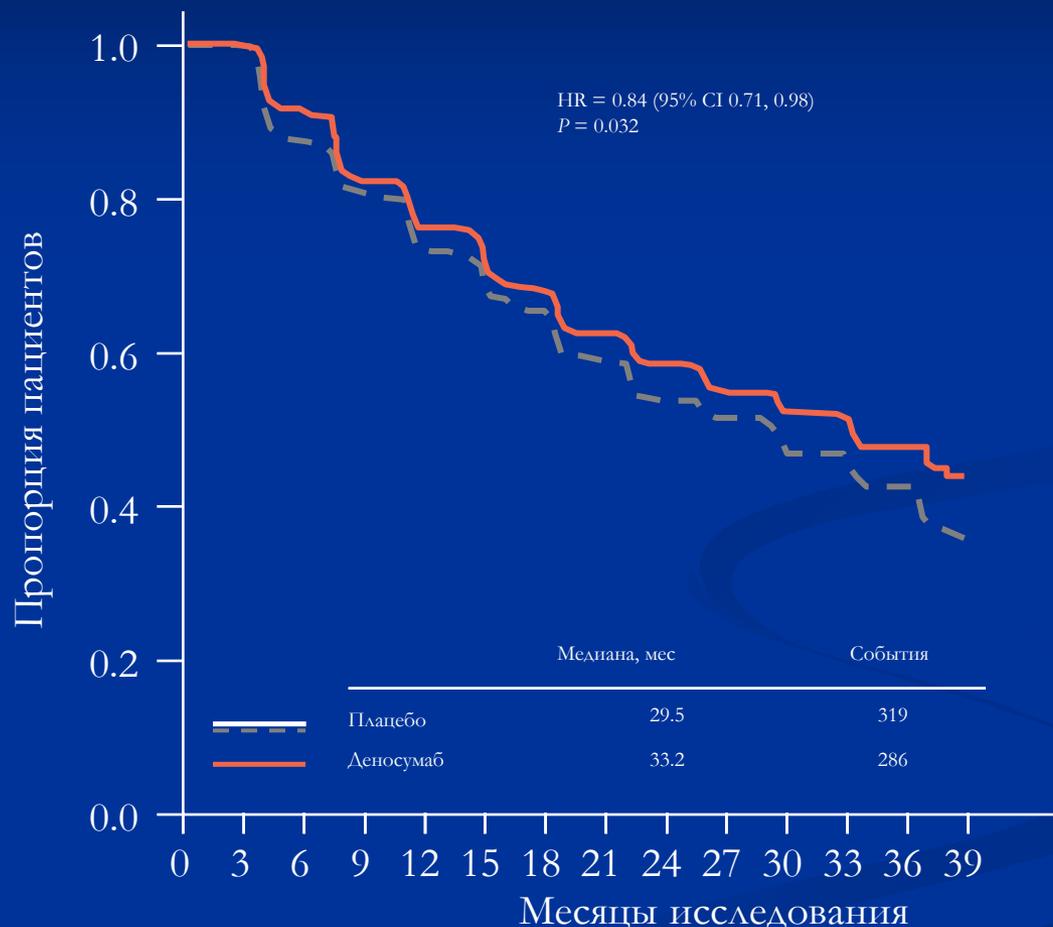
Включая смерть в ходе исследования или в периоде
наблюдения

Выживаемость без метастазов в костную ткань



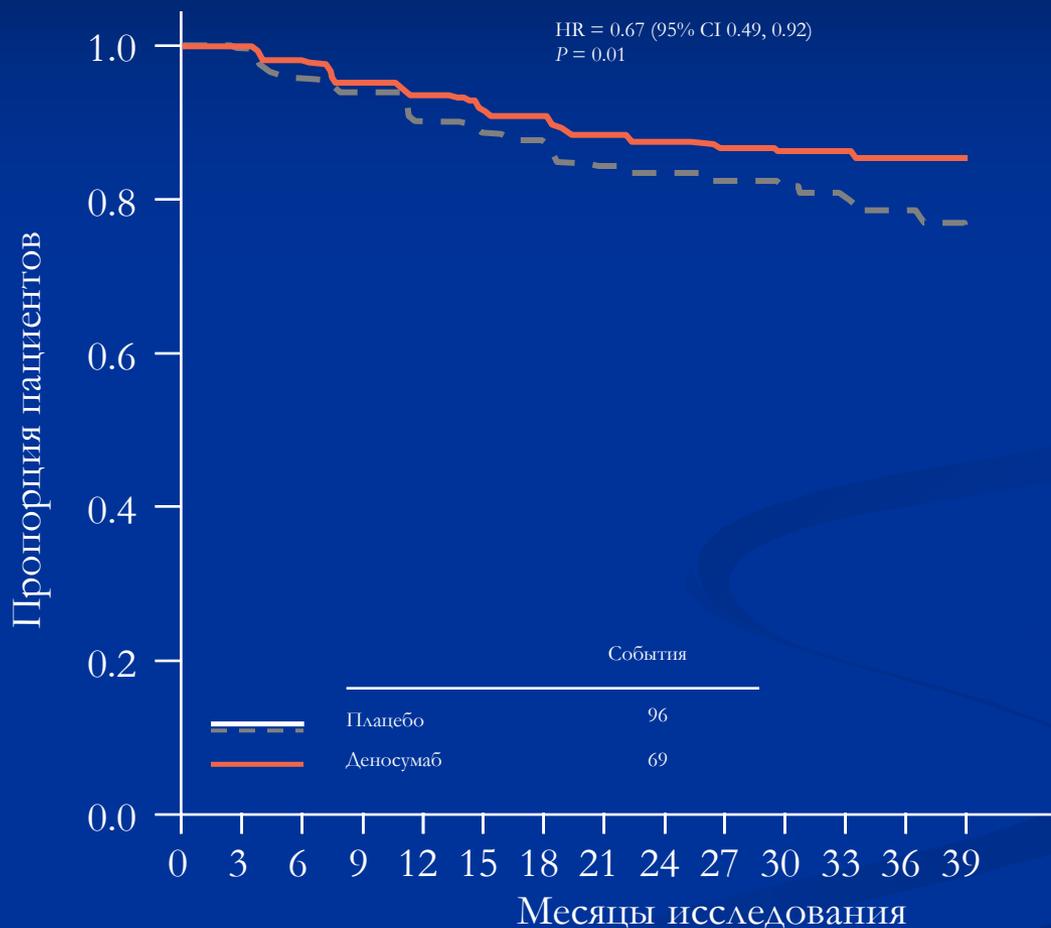
Плацебо	716	691	569	500	421	375	345	300	259	215	168	137	99	60	36
Деносумаб	716	695	605	521	456	400	368	324	279	228	185	153	111	59	35

Время до появления костного метастаза



Плацебо	716	667	549	466	402	359	336	286	234	184	139	127	91	50
Деносумаб	716	683	582	497	432	379	355	305	254	196	156	141	94	44

Время до появления СИМПТОМНЫХ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ*



Плацибо	716	667	565	474	411	368	347	293	242	189	142	130	94	51
Деносумаб	716	683	603	503	441	385	360	308	260	200	160	143	96	47

ВЫВОДЫ

- Первое крупное рандомизированное исследование, которое продемонстрировало, что таргетное костное окружение может препятствовать возникновению метастазов в кости у пациентов раком предстательной железы
- Деносумаб
 - Значительно увеличивает выживаемость без метастазов в кости и время до появления первого костного метастаза
- В целом нежелательные явления были сходными в обеих группах
 - Известные побочные эффекты с деносумабом – гипокальциемия и ОНЧ, были нечастыми
- Деносумаб - потенциально новая терапевтическая опция в лечении мужчин с кастрационно-резистентным раком предстательной железы

Быть всем для всех, чтобы
спасти хотя бы некоторых.

Апостол Павел.