

Bölüm 19

KEMİK KORUYUCU TEDAVİLER

Özlem ERCELEP¹

GİRİŞ

Kemik metastazları yetişkinde primer kemik tümörlerinden daha yüksek oranda görülmektedir ve en sık prostat ve meme kanserinden kaynaklanmaktadır. Kemik metastazlarına bağlı ağrı, performans durumunda azalma, iskelet ilişkili olaylar (radyoterapi veya cerrahi gerekmesi, patolojik kırıklar, spinal kord basısı, malign hiperkalsemi) gibi komplikasyonlar görülebilir.

Kemik metastazlarında tedavi kararı, kemik metastazının lokalize veya yaygın olması, kemik dışı metastaz varlığı, kanserin tipi ve özellikleri, hastanın semptomları ve genel sağlık durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Bifosfonatlar ve denosumab gibi osteoklast inhibitörleri birçok kanser tipinde iskelet ilişkili olayların sıklığını azaltmaktadır.

Bu yazıda kemiğe metastatik meme, prostat ve diğer solid tümörlerde iskelet ilişkili olayların azalması ve geciktirilmesinde osteoklast inhibitörlerinin rolünü literatür eşliğinde gözden geçirmeyi planladık.

OSTEOKLAST İNHİBİTÖRLERİ

Kemikler akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz bölgesidir⁽¹⁾. Kemik metastazları şiddetli ağrı, mobilitenin bozulması, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu, kemik iliği aplazisi ve hiperkalsemi gibi birçok morbiditenin sebebidir⁽²⁾.

Bifosfonatlar ve denosumab gibi osteoklast inhibitörleri birçok kanser tipinde iskelet ilişkili olayların sıklığını azaltır. İskelet ilişkili olaylar çoğunlukla litik metastazlara bağlı olarak görülmekle birlikte nadiren blastik metastazlara bağlı olarak da görülebilir.

Bifosfonatlar, pirofosfat analoglarıdır. Bisfosfonatlar osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve mineralizasyonu artırır^(3,4). Bifosfonatlar nitrojen içeren ve içermeyen olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Nitrojen içerenler (alendronat, ibandronat, pamidronat, risedronat, zoledronik asit) nitrojen içermeyenlere (kolodronat, etidronat, tiludronat) göre daha güçlüdür.

Denosumab, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL)'i hedefleyen bir monoklonal antikordur, birçok tümöre bağlı kemik metastazında ilk ve sonraki iskelet ilişkili olay sıklığını azaltmaktadır.

Osteoklast inhibitörleri ile tedavi seçiminde tümörün tipi, hastanın tercihi, uygulama yolu, uygulama sıklığı, tolerans ve tedavi maliyeti gibi birçok faktör rol oynar. Kemiğe metastatik meme kanseri ve kastrasyona rezistan prostat kanserinde (KRPK) denosumab, zoledronik asit ve diğer osteoklast inhibitörleri iskelet ilişkili olayların sıklığını azaltmaktadır.

Osteoklast inhibitörlerinin kullanımından önce yapılan çalışmalarda iskelet ilişkili olay gelişme sıklığı meme kanserinde 2 yıllık %68, prostat

¹ Uzm.Dr. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, ozlembalvan@yahoo.com

bifosfonat olarak her dört haftada bir zoledronik asit doz uygulaması genellikle tercih edilir. Bununla birlikte sınırlı kemik metastaz yükü, sistematik antikanser tedavisine yüksek yanıt olasılığı, ve hasta tercihi gibi nedenlerle bireyselleştirilmiş doz uygulaması tercih edilebilir.

Doz uygulama aralığını belirlemek için metastatik meme kanserli hastalarda iki faz 3 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan Optimize-2 çalışmasında, en az dokuz doz osteoklast inhibitörünü (zoledronik asit veya pamidronat) tamamlayan 400'den fazla kemiğe metastatik kadın hasta, her 4 haftada bir veya 12 haftada bir zoledronik asit tedavisine randomize edilmiştir⁽²⁶⁾. Bu çalışmanın sonucunda iskelet ilişkili olayların sıklığında ve ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen sürede iki tedavi arasında fark saptanmamıştır.

Zoom çalışmasında ise her dört haftada bir zoledronik asit ile 12 ila 15 aylık tedaviyi tamamlayan 425 metastatik meme kanseri hastası, 4 haftada bir tedaviye devam veya 12 haftada bir tedavi olmak üzere randomize edilmiştir⁽²⁷⁾. İki kol arasında iskelet ilişkili olay oranlarında, ağrı skorlarında ve analjezik kullanımında fark saptanmamıştır.

Bir non inferiorite çalışması olan CALGB-70604 çalışmasında 1822 hasta (855 meme, 689 prostat, 278 miyelom) 4 haftada bir ve 12 haftada bir zoledronik asit (kreatinin klerensine göre doz ayarlanmış) karşılaştırılmıştır. İskelet ilişkili olay gelişme oranları farklı bulunmamıştır⁽²⁸⁾.

TEDAVİ SÜRESİ

İskeletle ilişkili olayların oranında belirgin bir azalma sağlamak için veriler tedavinin en az altı ay boyunca uygulanması gerektiğini düşündürmektedir⁽²⁹⁾. Kemik ağrısının düzelme süresi ise daha kısa olabilir⁽³⁰⁾.

Uzun vadeli osteoklast inhibisyonunun etkinliği ve toksisitesi henüz tam olarak tanımlanmamıştır ancak günlük pratikte toksisite gelişmediği sürece süresiz olarak tedavinin devamı yönünde bir uygulama vardır.

SONUÇ

Kemik metastazları patolojik kırık, spinal kord basısı, yaşam kalitesinde azalma gibi ciddi mor-

biditelere sebep olabilmektedir. Bifosfonatlar ve denosumab gibi osteoklast inhibitörleri, esas olarak iskelet ilişkili olay sıklığını azaltarak metastatik kemik hastalığının morbiditesini azaltır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar ve metaanalizlerde zoledronik asidin 3 ayda bir ve 4 haftada bir uygulanmasının eşit etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ve bu uygulama meme kanserli hastalar için standart hale gelmiştir. Diğer osteoklast inhibitörleri ve denosumab için daha az sıklıkla doz uygulama yaklaşımı için data sınırlı olduğundan bu yaklaşım standart olarak henüz önerilmemektedir

Anahtar Kelimeler: Kemik, osteoklast inhibitörleri, bifosfonatlar

KAYNAKÇA

1. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-76
2. Cecchini M, Wetterward A, Plujm G, et al. Molecular and biological mechanisms of bone metastasis. *EAU Update Series* 2005;3:214-26
3. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19:80.
4. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 Suppl 3:S1.
5. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082.
6. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613.
7. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:879.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458.
9. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3314.
10. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD003474.

11. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48:3082.
12. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7:377.
13. Palmieri C, Fullarton JR, Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2013; 19:6863.
14. Mystakidou K, Stathopoulou E, Parpa E, et al. Oral versus intravenous ibandronic acid: a comparison of treatment options for metastatic bone disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134:1303.
15. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999; 246:67.
16. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:59.
17. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L, et al. [Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]. *Bull Cancer* 2001; 88:701.
18. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90:1133.
19. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1785.
20. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:846.
21. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2038.
22. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4042.
23. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4277.
24. Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Res* 1999; 19:3383.
25. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35:3978.
26. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone. *JAMA Oncology* 2017.
27. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:663.
28. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:48.
29. Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3587.
30. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327:469.