

Prostat Kanserinde Kemik Koruyucu Sistemik Tedaviler

Özge YETGİNOĞLU¹

GİRİŞ

Kanser hastalarında sistemik tedaviye sekonder kemik kaybı ya da kemik metastazı açısından ciddi bir risk bulunmaktadır. Prostat kanseri de özellikle kemik metastazlarının yaygın görüldüğü bir kanser türü olup; yaşam kalitesini ciddi etkilemesi ve morbiditede ciddi artışa sebep olması sebebiyle de önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ağrı kontrolü sağlamak, mobilizasyonu artırmak, kemik metastazlarına sekonder ortaya çıkan patolojik fraktür ve spinal kord kompresyonu gibi ciddi tabloları önlemek için kemik spesifik tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. (1)

KEMİK KAYBI

Prostat kanseri hastalarında androjen baskılayıcı ve steroid içeren tedavilerin kullanımı tedavi ilişkili kemik kayıplarında etken olabilmektedir. Androjen baskılayıcı tedavilerde asıl amaç prostat dokusu ve kanser hücreleri için majör büyüme faktörü olan testosteronun etkisini engellemektir. Bu durum kadınlardaki menapozal kemik kaybına benzese de erkeklerdeki kemik kaybının menapozal kemik kaybının aksine süresiz ve uzun vadeli bir problem olduğu görülmüştür. Bununla birlikte genel popülasyonda olduğu gibi sigara, fazla alkol tüketimi, vitamin D eksikliği, düşük kalsiyum alımı, azalmış egzersiz, antikonvülzan, antidepresan, antikoagülan ve PPI gibi ilaçların kullanımı da bu süreçte kanser hastalarında kemik kaybında rol oynamaktadır. (1)

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji, ozyetginoglu@gmail.com,
ORCID iD:0000-0002-0684-8710

sı gerektiğini göstermiştir. Çünkü iskelet ilişkili lezyonların tedavi altında gözle görülebilir bir şekilde azalma olması en az bu kadar süre alacağını göstermiştir.

Tedavi altında iken yeni iskelet ilişkili olay gözlenen hastalarda ise tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Bu durumda tedaviye aynı ajanla da devam edilebileceği gibi; daha potent bir ajana geçiş de uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Pamidronat veya oral bifosfanat kullanan hastalarda IV zoledronik asit veya denosumaba geçiş yapılabilir. Ancak IV zoledronik aside geçiş olduktan sonra kan ve idrardaki kemik belirteçlerinin seviyesinde daha efektif bir düşüş gözlenmiş olmasına rağmen ağrı, yaşam kalitesi gibi alanlarda pamidronat ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

SONUÇ

Metastatik prostat kanseri hastalarında iskelet ilişkili olaylar sık görülmektedir. Bunlar kemik metastazları ve kemik kaybı olarak sınıflandırılabilir. Kemik kaybı daha çok kanser tedavisi için verilen sistemik tedaviye sekonder görülürken; kemik metastazlarına sekonder fraktür, spinal kord kompresyonu, malign hiperkalsemi, cerrahi veya radyoterapi gerektirecek iskelet bütünlüğünün bozulduğu durumlar görülebilir. Bifosfonatlardan özellikle zoledronik asit ve monoklonal bir antikör olan denosumab metastatik prostat kanserinde iskelet ile ilişkili olayları engellemede, sekonder morbiditeyi azaltmada, malign hiperkalseminin profilaksisinde ve acil tedavisinde, metastazlara sekonder gelişen kemik ağrılarını kontrol altına almada etkili olan sistemik ajanlardır.

KAYNAKLAR

1. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone health in cancer care. J Natl Compr Canc Netw 2013;11 Suppl 3:S1–50; quiz S51.
2. Association of Concomitant Bone Resorption Inhibitors With Overall Survival Among Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases Receiving Abiraterone Acetate With Prednisone as First-Line Therapy. Francini E, Montagnani F, Nuzzo PV, Gonzalez-Velez M, Alimohamed NS, Rosellini P, Moreno-Candilejo I, Cigliola A, Rubio-Perez J, Crivelli F, Shaw GK, Zhang L, Petrioli R, Bengala C, Francini G, Garcia-Foncillas J, Sweeney CJ, Higano CS, Bryce AH, Harshman LC, Lee-Ying R, Heng DY. JAMA Netw Open. 2021;4(7):e2116536. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34292336
3. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Griffin TA, De Porre P, Londhe A, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ. Eur Urol. 2015;68(4):570. Epub 2015 May 16. PMID: 25985882

4. Bone targeted therapy and skeletal related events in the era of enzalutamide and abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer with bone metastases. McGregor B, Zhang L, Gray KP, Shaw G, Evan C, Francini E, Sweeney C. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021;24(2):341. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32884090
5. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, Eastham JA, Finelli A, Reddy PS, Kungel TM, Nissenberg MG, Michalski JM. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):1736. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990618
6. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, Hotte SJ, Tomlinson GA, Winkquist E. *Ann Intern Med.* 2017;167(5):341. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28785760
7. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, Hauke RJ, Monk JB, Saylor P, Bhoopalani N, Saad F, Sanford B, Kelly WK, Morris M, Small EJ. *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1143. Epub 2014 Mar 3. PMID: 24590644
8. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar RN, Shapiro CL, Shields A, Smith MR, Srinivas S, Van Poznak CH. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 3:S1. Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, Washington, USA. PMID: 19555589
9. Bisphosphonates: mechanisms of action. Fleisch H. *Endocr Rev.* 1998;19(1):80. Department of Pathophysiology, University of Berne, Switzerland. PMID: 9494781
10. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2008;34(5):453–75.
11. Gnant M, Dubsky P, Fitzal F, Blaha P, Schoppmann S, Steger G, et al. Maintaining bone density in patients undergoing treatment for breast cancer: is there an adjuvant benefit? *Clin Breast Cancer* 2009;9 Suppl 1:S18–27.
12. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Wong R, Wiffen PJ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002.PMID: 12076438
13. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. *Lancet.* 2011;377(9768):813. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353695
14. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458. PMID: 12359855
15. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD. *Kidney Int.* 2003;64(1):281. Department of Pathology, Columbia College of Physicians&Surgeons, New York, New York 10032, USA. PMID:12787420
16. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. *J Support Oncol.* 2007;5(10):475. Institute for Gynecological Oncology, Mannheim, Germany. PMID: 18240669
17. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. Olson K, Van Poznak C. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(4):223. University of Michigan Comprehensive Cancer Center. PMID:18045781
18. Atrial fibrillation and stroke associated with intravenous bisphosphonate therapy in older patients with cancer. Wilkinson GS, Baillargeon J, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. *J Clin*

- Oncol. 2010;28(33):4898. Epub 2010 Oct 12. University of Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555-0460, USA. PMID: 20940190
19. Intravenous bisphosphonate therapy and atrial fibrillation/flutter risk in cancer patients: a nationwide cohort study. Erichsen R, Christiansen CF, Frøslev T, Jacobsen J, Sørensen HT. *Br J Cancer*. 2011 Sep;105(7):881-3. Epub 2011 Aug 30. Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Olof Palmes Allé43-45, 8200 Aarhus N, Denmark. PMID: 21878939
20. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Tanvetyanon T, Stiff PJ. *Ann Oncol*. 2006;17(6):897. Epub 2006 Mar 17. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida, Tampa, 33613, USA. PMID:16547070
21. Bilateral uveitis secondary to bisphosphonate therapy. Tan YL, Sims J, Chee SP. *Ophthalmologica*. 2009;223(3):215. Singapore National Eye Centre, Singapore, Singapore. PMID: 19221448
22. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1564–71.
23. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125–32.
24. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, Patrick DL, Goldwasser F, Cleeland CS, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol* 2012;23(12):3045–51.
25. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castrationresistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–22.
26. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132–9.
27. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012;48(16):3082–92
28. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. Ovacik M, Lin K. *Clin Transl Sci*. 2018;11(6):540. Epub 2018 Aug 7. PMID: 29877608.
29. Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment efficacy and safety. Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, Khan T, Cowan A, Sultan N, Clemens KK. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):116. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319515
30. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29105841
31. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. Leibbrandt A, Penninger JM. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Nov;1143:123-50. PMID: 19076348
32. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. *Nature*. 1999 Jan;397(6717):315-23. PMID: 9950424