Bifosfonat Kullanımına Bağlı Mandibulada Osteonekroz: Olgu Sunumu

Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Mandibula: A Case Report

Dr. Kaan Çömez, Dr. Volkan Şen, Dr. Güven Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

Özet

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazı varlığında semptom görülmesi dahi bifosfonat tedavisinin başlanması önerilmektedir. Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının %1-21 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kemik metastazları nedeni ile bifosfonat kullanan hastalarda çene bölgesinde ağrı, yumuşak doku şişliği gibi şüpheli belirti ve bulgular varlığında metastazın yanı sıra osteonekroz da daima akılda bulundurulmalıdır. Çalışmamızın amacı; bir olgu eşliğinde bifosfonata bağlı mandibula osteonekrozu irdelemektir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, bifosfonat tedavisi, osteonekroz

Summary

Bisphosphonate therapy is recommended in prostate cancer patients with bone metastases, even in the absence of symptoms. The incidence of osteonecrosis in patients treated with bisphosphonate was reported to vary between 1-21%. Osteonecrosis should be kept in mind in patients who develop signs and symptoms such as pain in the jaw, soft tissue swelling during treatment with bisphosphonates due to bone metastases. The aim of this study was to investigate a case with osteonecrosis of the mandible due to bisphosphonate treatment.

Key Words: Prostate cancer, bisphosphonate, osteonecrosis

Giriş

Özellikle son on yıldır bifosfonatlar, osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve antianjiyogenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin; osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının standart tedavisinde kullanılmaktadır (1,2,3,4).

Bifosfonat kullanımı ile birlikte görülen mandibula ve maksilla nekrozu nadir bir yan etkidir. Çalışmamızda bir olgu eşliğinde bifosfonata bağlı mandibula osteonekrozu irdelenmektedir.

Olgu Sunumu

Aralık 2010 tarihinde, 80 yaşında erkek hasta, alt üriner sistem semptomları olması nedeniyle yapılan tetkiklerinde PSA>119 ng/ml saptanması üzerine polikliniğimize başvurdu. Hastaya transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapıldı. Patolojisi prostat adenokarsinomu, gleason 4+5:9 olarak geldi.

Hastanın yapılan evreleme tetkiklerinde oksipital kemik sağında, T6, T7, T10 ve L3 vertebralarda, sol altıncı kot anteriorunda ve sağ 10. kot posteriorunda metastaz ile uyumlu lezyonlar saptandı. Yaygın kemik metastazları olan hastaya maksimum androjen blokajı tedavisi ile birlikte zoledronik asit başlandı. Hastaya üç haftada bir 4 mg zoledronik asit intravenöz olarak uygulandı.

Tedavinin 21. ayında sol çenede şişlik ve pürülan akıntı şikayetleri başlayan hasta kliniğimize başvurdu. Hasta tedavi altındayken herhangi bir dental girişim uygulanmamıştı. Yapılan fizik muayenesinde sol mandibula ödemliydi. Solda tragusun hemen altından başlayan inferiorda angulus mandibulanın altına, önde massetere dek ilerleyen, fluktuasyon veren üzeri hiperemik 12x10 cm şişlik görüldü. Oral kavite bakışında solda alveolar ark posteriorunda, angulus mandibula düzeyinde 1-1,5 cm'lik fistül ağzı izlendi. Sıkma ile fistül ağzından pürülan akıntı mevcuttu. Akıntıdan kültür örneği alındı. Kültür sonucunda alfa hemolitik streptokok üredi. Kontaminasyon düşünüldü.

Şekil 1. Sol mandibula angulus düzeyinde abse

Kan sayımında lökositozu mevcuttu (12,8-103/ μ L). Hasta kulak burun boğaz hastalıkları (KBBH) bölümüne konsülte edildi. KBBH tarafından yapılan oral kavite bakışında sol alt alveolar ark adenitöz ve retromolar trigonun hemen önünde 2 cm kadar açıkta ve bu kısımda hafif nekrotik dokular izlendi. Hastaya antibiyoterapi olarak intravenöz 2x600 mg klindamisin başlandı. Çekilen boyun bilgisayarlı tomografi incelemesinde sol mandibula angulus düzeyinde masseter kası posteriorunda santrali nekrotik 4x4 cm boyutlarında çevre yumuşak dokularda kalınlaşma yapan abse ile uyumlu lezyon, sol submandibular alanda milimetrik boyutlu lenf nodları, sol masseter kasında volüm artışı ve kas içerisinde nekrotik alanlar saptandı (Şekil 1). Hastanın almış olduğu bifosfonat tedavisi kesildi. Hasta kulak burun boğaz servisine devredildi ve nekrotik alanlar debride edildi. Patolojisi aktinomices kolonileri ile uyumlu bulgular ve nekrotik kemik fragmanları olarak raporlandı. Hastanın almış olduğu klindamisin tedavisi kesildi. Hastaya parenteral penisilin tedavisi başlandı ve 3 ay boyunca ayaktan depo penisilin tedavisi verildi. Aylık depo penisilin ile tedavisine devam edildi. Fistül ağzından akıntısı devam eden hastanın nisan 2014 tarihinde alınan kültüründe klebsiella pnömoni ve proventolla dentiola üremesi olması nedeniyle enfeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Hastaya amoksisilin klavunat günde 2 kez tablet başlandı. Hastanın şu anda akıntısı devam etmekte olup mevcut tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazı varlığında semptom görülme dahi bisfosfonat tedavisinin başlanması önerilmektedir (5). Semptomatik olmayan kemik metastazlarının tedavisi kemik bütünlüğünün korunması ve kırık gelişiminin engellenmesi açısından esastır. Avrupa Üroloji Derneği'nin prostat kanseri kılavuzunda kemik metastazı varlığında bifosfonat kullanımını önermektedir. Prostat kanserinde bifosfonat tedavisine başlanırken son yıllarda bildirilen yan etkilerinden dolayı kar/zarar oranı gözetilerek tedavinin başlanması vurgulanmaktadır (6).

Osteonekroz; mandibula ve maksillada kanlanmasının bozulması sonucunda gelişen, nadir bir durumdur. Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının %1-21

arasında değiştiği bildirilmiştir (7). Osteonekrozun özellikle mandibula ve maksillada görülmesinin nedeninin, bu kemiklerin diğer kemiklerden farklı olarak maruz kaldığı travma sonucunda, üzerlerindeki ince periost ve mukozal bütünlüğün kolaylıkla bozularak mikroorganizmaların bölgeye yerleşmesine imkan sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (8).

Mandibula osteonekrozu yeni nesil daha güçlü bifosfonatların kullanıma girmesinden sonra tanımlanan bir yan etkidir. Osteonekroz gelişiminde en önemli risk faktörleri uzun süreli bifosfonat tedavisi, kullanılan bifosfonatın tipi, dental girişimler, ileri yaş ve kötü oral hijyendir. Bununla birlikte osteonekroz spontan olarak da gelişebilmektedir (9). Hastalar tedaviye başlamadan önce ağız hijyeni hakkında bilgilendirilmeli. Olası dental problemlerde hastanın hekimi uyarması sağlanmalı ve tedaviye ara verilmelidir.

Patogenezinde bifosfonatların bölgesel kan damarlarında obliterasyonlara yol açarak avasküler kemik nekrozuna sebep olması ve keratinosit hücre siklusunu inhibe ederek mukozal zedelenmeye neden olması yer almaktadır (10).

Bifosfonatlar sentetik pirofosfat analoglarıdır, hidroksiapatite bağlanırlar, kemikte yoğunlaşırlar ve osteoklast aktivitesini baskırlar (11). Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstraselüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve/veya tümör hücresinin apoptozu gibi antitümör etkileride bulunmaktadır (12,13). Bifosfonatlar kemiğe olan spesifik afinitelerinden dolayı, yeni oluşan kemikte ve osteoklastların yakınında çöker. Bifosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan anjiogenezisi engelleyecek aktiviteye sahiptir (13).

Birçok bifosfonat R1 pozisyonunda hidroksil grubu içerir ve bu kalsiyum fosfata bağlanmak için yüksek afinite sağlar. R2 yan zinciri antirezorbtif gücü belirler. Bifosfonatlar osteoklastlar üzerinde birçok yönden etki yaparlar. Aktif remodellingin olduğu kemik yüzeyine bağlanırlar ve osteoklastların etrafını sararak serbestleştirirler, böylece osteoklastların kemik rezorbe edici etkisini bozarlar (14). Osteoklast maturasyonu baskılanır ve apoptozis uyarılır. Sonuçta kemik yıkımını sağlayan büyüme faktörleri ve sitokin üretimi azalır. Ayrıca bifosfonatların kanser hücrelerinin kemik matriksine bağlanmasını engellediği ve kanserin kemik matriksine invazyonunu baskıladığına dair bazı kanıtlar da vardır (15). Zoledronik asit üçüncü kuşak nitrojen içeren denenmiş en güçlü bifosfonattır. İmidazol halkası iki nitrojen atomu içerir, bifosfonatın kemiğe yapışmasını sağlar. Zoledronatın kemik rezorbsiyonu in vitro klodronat veya pamidronattan en az 100, etidronattan 1000 kat daha güçlüdür (16).

Bifosfonatların başlıca yan etkileri mandibula ve maksillada osteonekroz, mide rahatsızlıkları özefagus enflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit bozukluğu, kas ve kemik ağrılarıdır (17). Osteonekroz tanısı konmuş 110 kişilik bir çalışmada en sık semptomlar ağrı (n=94), pürülan akıntı (n=10), oroantral fistül (n=7), şişkinlik (n=3) ve ateş (n=1) olarak saptanmıştır. Asemptomatik olan 14 hastada ise insidental olarak tanı konulmuştur (18).

Bifosfonat kullanımına bağlı mandibula ve maksillada oluşan osteonekrozlar ilk olarak 2003-2004 yılında Marx ve ark. tarafından bildirilmiştir (19). Mandibula metastazı başta meme kanseri olmak üzere akciğer, kolon ve böbrek kanserinde

görülürken prostat kanserinde sık rastlanan metastaz lokalizasyonlarından değildir (19,20). Yüz on dört mandibula metastazı olan hastayı içeren bir çalışmada meme ve akciğer en yaygın primer odak iken, prostat kanseri 11 (%9,6) hastada primer odak olarak saptanmıştır (21). Başka bir çalışmada ise prostat kanseri %11 oranında primer odak olarak bildirilmiştir (22). İntravenöz bifosfonat alan 4,000 hastalık bir seride çene osteonekrozu insidansı %0,73 olarak saptanmıştır (23). Bizim olgumuzda bifosfonat başlanmasından osteonekroza kadar geçen süre 21 ay iken, başka bir çalışmada osteonekroz gelişen hastalarda tedavi siklus sayısı ortalaması 35 infüzyon, gelişim süresi 39,3 ay olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmada 4-12 ay tedavi alanlarda osteonekroz gelişme oranı %1,5 iken 37-48 ay tedavi alanlarda %7,7 saptanmıştır (24). Primer tümör yeri, cinsiyet ve yaş osteonekroz gelişimi ile ilişkiz bulunmuştur. Tedavi süresi osteonekroz gelişiminde en önemli risk faktörü olarak görülmekle birlikte bifosfonat tipi ve dental girişimler de predispozan faktörler olarak değerlendirilmiştir (25).

İlacı bağı olarak gelişen bu özgün kemik nekrozu için henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Osteonekroz teşhisi konulan olgularda öncelikle medikal tedaviye başlanmalıdır. Medikal tedavide geniş spektrumlu antibiyotiklerle semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara, ağrı kesiciler yer almaktadır. Oral floradaki mikroorganizmaların açığa çıkan kemiğe yerleşmesi, üremesiyle bir biyofilm tabakası oluşmaktadır. Kullanılan antibiyotikler, ilacın antianjiyogenik etkisi nedeniyle bu biyofilm tabakasını aşp nekrotik kemiğe ulaşamadığından etkili olamayabilirler. Bazı çalışmalarda çıkartılan nekrotik kemiğin incelenmesinde aktinomices suşlarına rastlandığı bildirilmektedir (24). Antimikrobiyal tedavi başlanırken bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Eğer lezyonda ağrı, belirgin bir sekonder enfeksiyon varsa lokalize cerrahi debridman da yapılabilir (25).

Sonuç

Zoledronik asit tedavisi, kemik metastazı olan prostat kanseri olgularında sıkça kullanılmakta olan bir tedavi yöntemidir. Kemik metastazları nedeni ile bifosfonat kullanan hastalarda çene bölgesinde ağrı, yumuşak doku şişliği gibi şüpheli semptom ve bulgular varlığında metastazın yanı sıra osteonekroz da daima akılda bulundurulmalıdır. Oral hijyen ve dental hastalıkların tedavi başlanmadan değerlendirilmeli ve risk görülmesi durumunda tedaviye başlanmamalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw 2009 Update. Approved by the Board of Trustees January 2009.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrin Reviews* 1998;19:80-100.
3. Martin TJ, Grin V. Bisphosphonates mechanisms of action. *Australian Prescriber* 2000;23:130-132.
4. Scoletta M, Arduino PG, Dalmasso P, et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2010;110:46-53.
5. Barqawi A, Thompson IM, Crawford ED. Prostate cancer chemoprevention: an overview of United States Trials. *J Urol* 2004;171:5-9.
6. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Update April 2014.
7. Benhamou CL. Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine* 2007;74:39-47.
8. Woo SK, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761.
9. Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 2006;295:2833-2836.
10. Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, et al. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol* 2004;172:529-532.
11. Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, et al. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res* 1998;13:1668-1678.
12. Duman AE, Güven GS, Gürelek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:175-183.
13. Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:285-291.
14. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-1660.
15. Boissier S, Magnetto S, Frappart L, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997;57:3890-3894.
16. Green JR, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-751.
17. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci* 1998;20:206-213.
18. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197-1204.
19. D'Silva NJ, Summerlin DJ, Cordell KC, et al. Metastatic tumors in the jaws A retrospective study of 114 cases. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1667-1672.
20. Sánchez Aniceto G, García Peñín A, de la Mata Pages R, et al. Tumors metastatic to the mandible: analysis of nine cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1990;48:246-251.
21. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, et al. Metastatic tumours to the oral cavity - pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008;44:743-752.
22. Hoff AO, Toth B, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-836.
23. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.
24. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonates Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, etiology, prevention and treatment, Hanover Park: Quintessence Books 2006;68-70.
25. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi BD, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:473-477.