

19. Skjelettmetastaser og bruk av bisfosfonater

Cirka 70 % av pasientene som opplever utvikling av metastaser, vil på et eller annet tidspunkt utvikle skjelettmetastaser. Til sammenligning ses lunge og levermetastaser hos 27 %¹. Dette skulle tilsi at hvert år vil ca. 630 kvinner i Norge med brystkreft utvikle skjelettmetastaser. Hos 26 % er skjelettet det sted hvor tilbakefall først manifesterer seg¹.

Typisk er median overlevelse for kvinner med bare spredning til skjelett 3 år².

Skjelettmetastaser oppstår når tumorceller i primærtumor løsner og vandrer med blodstrømmen og slår seg ned i ben. Tumorcellene frigjør osteoklast-aktiverende faktorer som leder til benresorpsjon og svekkelse av benet. Det er påvist IL-11 genekspressjon hos enkelte primære invasive mammacancere og det er antydning at dette cytokinet er en mulig biologisk prediktiv faktor for utvikling av skjelettmetastaser³. Spredning til skjelett forårsaker betydelig morbiditet. Pasienten opplever til dels meget sterke smerter og aktivitetsnivået blir redusert. Patologiske frakturer kan ha meget store konsekvenser for pasienten. Sammenfall av vertebrae eller frakturer av femora kan fullstendig invalidisere pasienten.

Hvis det foreligger osteolytiske metastaser, med eller uten ledsagende smerter, vil behandling med bisfosfonater være en aktuell tilleggsbehandling til endokrin behandling eller behandling med cytostatika, i henhold til nedenstående anbefaling. Dette er vist gjennom behandling med intravenøs pamidronat^{4,5} og zoledronat⁶. Ibandronat oralt eller intravenøst er et annet alternativ^{7,8}. Zoledronat er vist å være noe mer effektiv enn pamidronat⁹. Det er ikke gjort direkte head-to-head-sammenligninger mellom zoledronat og ibandronat.

En slik behandling har ingen innflytelse på levetiden, men man oppnår å redusere omfanget av komplikasjoner fra skjelett (patologiske frakturer, kirurgi for truende frakturer, nødvendig strålebehandling, kompresjon av medulla spinalis og hypercalcemi).

Norsk Bryst Cancer Gruppens anbefalinger

Hormonreseptor negativ sykdom	Hormonreseptor positiv sykdom
Pasienter som starter kjemoterapi pga. metastatisk sykdom og som har både parenchymmetastaser og skjelettmetastaser bør observeres med hensyn på respons i 2-3 måneder før man tar stilling til om pasienten i tillegg skal ha bisfosfonat. Dette gjelder spesielt ved 1. linjes kjemoterapi. Ved god respons (CR/PR) er det rimelig å avvente behandling med bisfosfonater.	Pasienter med antatt endokrin følsom sykdom i skjelettet bør avvente effekt av denne behandlingen (3 – 4 måneder) før behandling med bisfosfonat vurderes.
Pasienter som har progredierende osteolytiske metastaser, men ikke parenchymmetastaser og hvor kjemoterapi er indisert, skal anbefales tillegg av bisfosfonat i 12-24 måneder eller til 1 hendelse i skjelettet. Man legger her ikke inn en observasjonsperiode da det er vanskelig å vurdere respons i skjelettet. Ved første gangs påvisning av osteolytisk metastase som anses lett å observere, vil det være grunnlag for å avvente bruk av bisfosfonater, hvis ikke symptomene	Hvis pasienten er betydelig smerteplaget på tidspunktet for oppstart av endokrin behandling og smertene lar seg dårlig kontrollere med tradisjonelle analgetika, bør også bisfosfonat vurderes brukt umiddelbart. Behandlingen fortsetter i 12-24 måneder eller til 1. hendelse i skjelettet.

tilsier noe annet.	
Ved 2 linjes kjemoterapi, hvor forventningen om respons er mindre og responsvarigheten vanligvis er kortere, kan denne observasjonstiden forkortes eller sløyfes.	Ved manglende respons på endokrin behandling gjøres de samme vurderinger som beskrevet under hormonreseptor negativ sykdom
Hvis pasienten er betydelig smerteplaget på tidspunktet for oppstart av kjemoterapi og smertene lar seg dårlig kontrollere med tradisjonelle analgetika, bør også bisfosfonat vurderes brukt umiddelbart.	
Behandlingen fortsetter i 12-24 måneder eller til 1. hendelse i skjelettet	

NBCGs retningslinjer er noe mer avventende og har klarere stoppereglene enn hva man finner i ASCOs tilsvarende¹⁰. Det er resymert i nedenstående fotnote.¹

Når behandlingen med bisfosfonater initieres, vil være avhengig av hvilket sykdomsscenario som foreligger.

Doser og administrasjonsmåte:

Zoledronat (Zometa®) 4 mg i.v. hver 3-4 uke

Pamidronat (Aredia) 90 mg iv hver 3- 4. uke

Ibandronat (Bondronat®) 6 mg i.v. hver 3 – 4 uke

Ibandronat finnes også som kapsler og doseres 50 mg x 1.

Det er rapportert økt frekvens av komplikasjoner fra kjeven inkludert osteonekrose og infeksjoner etter bruk av intravenøs bifosfonatbehandling¹¹. Det er anbefalt å avdekke behov for tannlegeundersøkelse og -behandling før bifosfonater oppstartes, da tanntrekking og infeksjoner gir risiko for osteonekrose og osteomyelitt. Invasiv tannbehandling bør om mulig unngås hos pasienter under behandling med bisfosfonater. Tannkirurgi kan forverre tilstanden hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven under behandling med bisfosfonater.

Det henvises til felleskatalogen for retningslinjer for bruk av og forholdsregler ved det enkelte preparat.

1

ASCO retningslinjer
Intravenøst pamidronat eller zoledronat anbefales hos kvinner med osteolytiske skjelettmetastaser som får systemisk behandling med cytostatika eller hormoner.
Det anses rimelig å starte slik behandling også hvis vanlig røntgen ikke viser osteolyse, men hvor det er lokaliserte smerter og det er funn på skjelettscintigrafi, MR eller CT. Hvis det ikke er lokaliserte smerter anbefales ikke å starte selv om det er funn på skjelettscintigrafi, MR eller CT.
Når behandling først er startet skal den fortsette inntil en betydelig reduksjon av pasientens allmenntilstand. Her må man bruke klinisk skjønn. Man kjenner ikke konsekvensen av å stoppe etter en eller flere hendelser i skjelettet.
Bruk av bisfosfonater må ikke skje til fortregsel av strålebehandling eller bruk av analgetika.
Bruk av bisfosfonater adjuvant eller i situasjoner hvor man ikke har bevis for skjelettaffeksjon anbefales med dagens kunnskap ikke
Forsiktighetsregler
Hos pasienter med kjent nyresykdom og serum kreatinin under 256 µmol/L, gjøres ingen endringer i dose, infusjonstid eller intervall for zoledronat eller pamidronat. Man har liten erfaring med pasienter med dårligere nyrefunksjon.
Man anbefaler at kreatinin monitoreres før hver kur med pamidronat eller zoledronat. Calcium, elektrolytter, Mg og hematologiske prøver bør monitoreres regelmessig ikke så hyppig.

Kan skjelettmetastaser forhindres eller utsettes hos kvinner med primær cancer mammae?

Å begynne med bisfosfonater i adjuvant sammenheng utenfor kliniske studier anbefales ikke. Dette gjelder selv om det kan foreligge en høy risiko for fremtidige metastaser. Grunnen er at de data som finnes per i dag, er inkonsistente. Man har data som antyder at adjuvant bisfosfonatbehandling minsker antallet metastatiske foci og øker overlevelsen^{12,13}, øker antallet og har en ugunstig effekt på overlevelsen¹⁴, eller har kun en moderat effekt på forekomst av skjelettmetastaser men ingen effekt på overlevelsen¹⁵.

Konsekvens for oppfølging?

Når skjelettmetastaser er så hyppig, skal man da gjøre undersøkelser med henblikk på å oppdage slike før pasienten får symptomer f. eks i form av smerter? Skjelettscintigrafi er en følsom metode, men hvis pasienten ikke har noen symptomer, rtg. thorax er negativ og alkaliske fosfataser er normale, vil bare 1% av undersøkelsene vise patologi¹⁶. Å gjøre repeterende skjelettscintigrafier anbefales derfor ikke. Se for øvrig kapitlet om oppfølging.

Hypercalcemi

Hypercalcemi observeres hos en tredel av kvinner med avansert og metastatisk brystkreft¹. Hypercalcemi gir en rekke plagsomme symptomer og kan være livstruende. Disse forsvinner når normalisering av calciumverdien finner sted. Det er derfor viktig å behandle raskt og korrekt. Standardbehandling av hypercalcemi er¹⁷: 1: Rehydrering av pasienten 2: Rikelig væsketilførsel 3: Intravenøs zoledronat 4 mg i.v. over 5 – 10 minutter. Zoledronat er i en sammenlignende studie vist å være pamidronat overlegen¹⁸, men pamidronat 60 – 90 mg over 2 timer kan benyttes.

¹ Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperating investigation. *Ann Surg* 1968;168:337-356

² Hillner B, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA et al. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Onc* 2000;18(6):1378-91

³ Sotiriou C, Lacroix M, Lespagnard L, Larsimon D, Paesmans M, Body J. Interleukin 6 and 11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. *Cancer Letters* 2001;169(1):87-95

⁴ Hortobagay GN, Theriault RL, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *New Engl J Med* 1996; 335:1785-1791

⁵ Theriault R, Lipton A, Hortobagay G et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomised, placebo-controlled trial – Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.

⁶ Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein M, Coleman RE, Reitsma DJ, Seaman JJ, Chen BL, Ambros Y. 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 Journal*. 2001;7(5):377-87

⁷ Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399–1405

⁸ Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M et al (2004) Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90:1133–1137

⁹ Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial *Cancer*, 2003 98(8):1735-44

¹⁰ Hillner BE, Ingle JN, Chelbowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2003 . 21(21):4042-57

¹¹ Wilkinson GS et al. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007 4;99(13):1016-24

-
- ¹² Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-63.
- ¹³ Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, Rosenqvist K, Smith I, Ottestad L, Legault S, Pajunen M, Nevantaus A, Mannisto E, Suovuori A, Atula S, Nevalainen J, Pylkkanen L. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 20(15):3219-24,
- ¹⁴ Saarto T, Blomquist C, Virkunen P et al. No reduction of bony metastases with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 199; 19:128a (abstr 489)
- ¹⁵ Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 704-8.
- ¹⁶ Loprinzi C. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:881
- ¹⁷ Wist E *Onkologisk akuttilstander. I Kreftsykdommer*. Gyldendal Akademisk. Redaktører Kåresen R, Wist E. 2000. pp 90-5.
- ¹⁸ Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001, 19: 558 – 67