

Mandibuler Osteonekroz: Olgu Sunumu

Mandibular Osteonecrosis: Case report

Umut Demirci¹, Süleyman Büyükberber¹, Defne Akpınar², Meltem Baykara¹, Benay Yıldırım², Önder Tonyalı¹, Mustafa Benekli¹, Uğur Coşkun¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan ve en sık kemik metastazı yapan kanserdir. Ancak mandibula metastazı nadirdir. Mandibuler osteonekroz ise daha güçlü bifosfonatların kullanıma girmesinden sonra tanımlanmış bir entitedir. Bu olgu sunumunda yaygın kemik metastazı ile başvuran hastaya zolendronik asit tedavisi sırasında kemik metastazlarında ilerleme ile birlikte yeni ortaya çıkan mandibular lezyon için radyoterapi uygulanmıştır. Semptomlarında artış olan hastaya biyopsi ile zolendronik aside bağlı osteonekroz tanısı konulmuştur.

(Gazi Med J 2011; 22: 88-90)

Anahtar Sözcükler: Metastatik prostat kanseri, bifosfonat, mandibuler osteonekroz

Geliş Tarihi: 14.07.2011

Kabul Tarihi: 02.09.2011

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in men. Although bone metastases occur very frequently, mandibular metastasis is very rare in prostate cancer. Mandibular osteonecrosis is a new entity described after potent bisphosphonate treatment. In this case report, a patient who presented with widespread bone metastases was treated with radiotherapy for new development of a mandibular lesion along with progression of the other bone metastases during zolendronic acid treatment. When he was admitted to our hospital with increased symptoms, the diagnosis of mandibular osteonecrosis was established by biopsy. (Gazi Med J 2011; 22: 88-90)

Key Words: Metastatic prostate cancer, bisphosphonate, mandibular osteonecrosis

Received: 14.07.2011

Accepted: 02.09.2011

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan ve kemiğe en sık metastaz yapan kanserdir. Metastatik hastalarda viseral tutulum %15-20 iken, kemik tutulumu %80-90 oranındadır. Maksillo-fasyal bölgede en sık metastaz yeri mandibuladır ve en sık meme kanserinde görülür. Prostat kanserinde bu bölge metastazları nadirdir (1).

Bifosfonatlar osteoklastların güçlü inhibitörleridir. Kemikte hidroksiapatite yüksek afinite gösteren ve kemik yıkımını engelleyen sentetik pirofosfat analogu moleküllerdir. Kemik metastazı olan hastalarda kemik ilişkili klinik olayların başlamasını geciktirir, semptom-

tik hastalarda düzelmeye sağlar (2-4). Bifosfonat kullanımı ile ilişkili yan etkiler ateş, özefajiyal erozyon, renal fonksiyonlarda bozulma ve hipokalsemi olarak sayılabilir. Mandibula osteonekrozu yeni nesil daha güçlü bifosfonatların kullanıma girmesinden sonra tanımlanan bir patolojidir (5). Osteonekroz gelişiminde en önemli risk faktörleri uzun süreli bifosfonat tedavisi, kullanılan bifosfonatın tipi, oral cerrahi ve dental girişimler iken ileri yaş ve kötü oral hijyen de diğer risk faktörleridir. Bununla birlikte osteonekroz spontan olarak da gelişebilmektedir. Patogenezinde bifosfonatların bölgesel kan damarlarında obliterasyonlara yol açarak avasküler kemik nekrozuna sebep olması ve keratinosit hücre

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Süleyman Büyükberber, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye Tel: +90 312 202 58 28 E-posta: buyukberber@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2011 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2011.18

siklusunu inhibe ederek mukozal zedelenmeye neden olması kabul edilmektedir. Baş boyun bölgesindeki osteonekroz radyoterapi (RT) ile ilişkili ise osteoradyonekroz olarak tanımlanır (6).

OLGU SUNUMU

Elli dört yaşında erkek hastaya sık idrara çıkma, yaygın kemik ağrısı şikayetleri ile başvurduğu merkezde prostat biyopsisi ile adenokarsinom, Gleason 2+3 tanısı konulmuş. Tanı anında yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde bilateral kostalarda, sol humerus başında, servikal ve torakal vertebralarda, pelviste ve asetabulumda, sol femur başında olmak üzere yaygın artmış tutulumlar saptanmış. Metastatik hastalık nedeni ile hormonal tedavi ve zolendronik asit başlanan hastada tedavinin 27. ayında çene ağrısı gelişmiş. Mandibula manyetik rezonans (MR) incelemesinde solda yaygın, sağda lokal her iki mandibula korpusu ile sol angulus mandibula ve proksimal sol ramus mandibulada medulla içinde sinyal değişiklikleri ve bilateral servikal patolojik lenfadenopatiler saptanmış. Metastazları nedeni ile palyatif olarak mandibulaya lineer akselaratör ile 15 fraksiyonda toplam 3750 cGy RT uygulanmış.

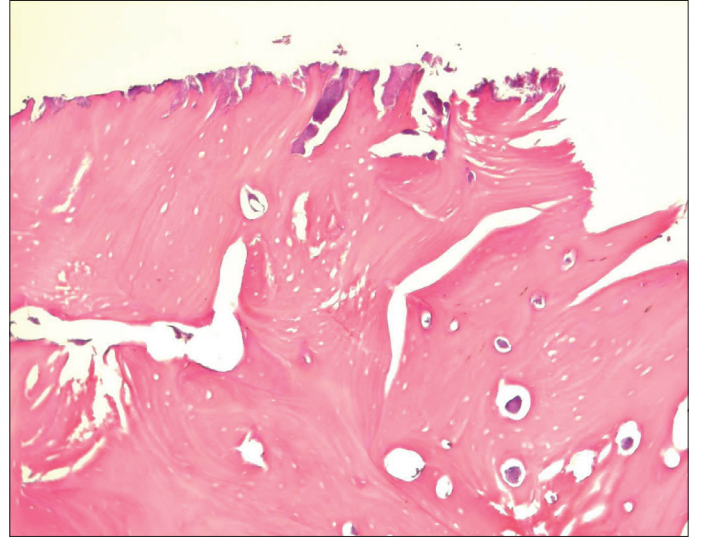
Hasta kliniğimize devam eden çene ağrısı şikayeti ile başvurdu. Sistem sorgulamasında dizürisi, noktürisi ve bir ayda 5 kg kaybı mevcuttu. Fizik muayenesinde patolojik olarak; servikal lenfadenopati, ağız içinde mandibula sağ posterior bölgede kitle ve sağ submandibular abse ile uyumlu kitle izlendi (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde patolojik olarak beyaz küresi: $13200 (\times 10^3/uL)$, nötrofil sayısı: $8000 (\times 10^3/uL)$ saptandı. Tekrarlanan tüm vücut kemik sintigrafisinde kemik metastazlarında artış izlendi. Hormon refrakter kabul edilen hastanın yüz ve boyunda ağrı şikayeti de mevcuttu. Ağız içindeki lezyonun ön planda bifosfonat kullanımına ve/veya RT'ye bağlı osteoradyonekroz olabileceği düşünülerek diş hekimliği ile konsülte edildi. Bilgisayarlı tomografi incelemesinde sol mandibula ramusunda lezyon izlendi. Bifosfonat tedavisi kesilen hastaya antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü yapıldı. Ağız içi lezyonların metastatik lezyon ve osteoradyonekroz açısından ayırıcı tanısı için biyopsi yapıldı. Histopatolojik olarak kenarları tırtıklı görünümde, boş osteosit lakünleri ile karakterli nekrotik kemik sekestraları görüldü (Resim 2). Nekrotik kemiklerin periferinde, boş lakünlerde ve kemik iliği boşluklarında yoğun olarak bazofilik renkte bakteriyel debriler izlendi. Brown Brenn ile bakteri kolonilerinin Gram pozitif bazılarının uzun ince hif yapısında aktinomiçes ile uyumlu görünümde mikroorganizma odakları saptandı. Üç haftada bir dosetaksel (75 mg/m^2) ve prednizon (5 mg , günde iki kez/ her gün) tedavisi düzenlendi. Hastanın dördüncü kür sonunda tüm ağrıları kayboldu, analjezik ihtiyacı kalmadı. Altıncı kür sonunda prostat spesifik antijen (PSA) değeri normale dönen hasta stabil hastalık olarak semptomsuz izlenmeye devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Hastamız multipl kemik metastazı nedeni ile hormonal tedavi ve bifosfonat tedavisi ile takip edilirken yeni gelişen mandibula lezyonu metastaz kabul edilerek mandibulaya RT uygulanmış ancak mandibuler lezyon progresyon göstermiştir. Klinik olarak mandibula osteonekrozu ile mandibula metastazı ayırımı mümkün olmayıp ayırıcı tanı için biyopsi yapılmalıdır. Mandibula metastazı başta meme kanseri olmak üzere akciğer, kolon ve böbrek kanserinde görülürken prostat kanserinde sık rastlanan metastaz yerlerinden değildir (7, 8). Yüz on dört mandibula metastazı olan hastayı içeren bir çalışmada meme ve



Resim 1. Ağız içinde mandibula sağ posterior bölgede kitle ve sağ submandibular lezyon



Resim 2. Kenarları tırtıklı görünümde, boş osteosit lakünleri ile karakterli nekrotik kemik sekestraları görülmekte. Brown Brenn ile bakteriyel kolonilerinin Gram (+) aktinomiçes ile uyumlu görünümde mikroorganizma odakları saptandı

akciğer en yaygın primer odak iken, prostat kanseri 11 (%9.6) hastada primer odak olarak saptanmıştır (7). Başka bir çalışmada ise prostat kanseri %11 oranında primer odak olarak bildirilmiştir (9).

Mandibula osteonekrozu 1997 yılından beri bifosfonat kullanan 252 hastayı içeren bir çalışmada 17 hastada (%6.7) görülmüştür (10). Bizim vakamızda bifosfonat başlanmasından osteonekroza kadar geçen süre 27 ay iken, başka bir çalışmada osteonekroz gelişen hastalarda tedavi siklus sayısı ortalaması 35 infüzyon, gelişim süresi 39.3 ay, osteonekroz gelişmeyenlerde 15 infüzyon ve 19 ay olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmada 4-12 ay tedavi alanlarda %1.5 iken 37-48 ay tedavi alanlarda %7.7 saptanmıştır (10). Primer tümör yeri, cinsiyet, yaş osteonekroz gelişimi ile ilişkiz bulunmuştur. Tedavi süresi osteonekroz gelişiminde en önemli risk faktörü olarak ve ayrıca bifosfonat tipi ve dental girişimlerde presipite edici faktörler olarak değerlendirilmiştir (10). Olgumuzda da kötü ağız hijyeni osteonekrozu kolaylaştırıcı bir faktör iken uygulanan RT osteonekroz kliniğinin daha ağır seyretmesine neden olmuştur. İntravenöz bifosfonat kullanan-

larda osteonekroz gelişim riski yüksek iken (%6-10) oral bifosfonat kullanan hastalarda çok düşüktür (<%1) (4, 11). Başka bir çalışmada da tedavi süresi ve bifosfonat tipi osteonekroz gelişiminde en önemli risk faktörleri olarak belirtilmiştir (12). Gelişiminde kanser ve kanser tedavisi de risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (13, 14).

Osteonekroz vakaları genelde asemptomatik ve sekonder infeksiyon eklenene kadar ağrısızdır. Hastamız da mandibula metastazı düşünülerek RT uygulanmış ve zolendronik asit kullanımına devam edilmiştir. İyatrojenik olarak daha ağır seyretmesine neden olunan bu olgu, deneyimli bir tıbbi onkolog tarafından değerlendirilip biyopsi yapılsaydı hem bifosfonata devam edilmeyecek hem de gereksiz yere RT ile aşırı tedavi sonucu mevcut tablosu daha da ağırlaşmayacaktı.

Sonuç olarak, kemik metastazları nedeni ile bifosfonat kullanan hastalarda çene bölgesinde ağrı, yumuşak doku şişliği gibi şüpheli semptom ve bulgular varlığında metastazdan önce mandibuler osteonekroz daima akılda bulundurulmalıdır ayırıcı tanı için biyopsi yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2989-94. [\[CrossRef\]](#)
2. Azuma Y, Sato H, Oue Y, Okabe K, Ohta T, Tsuchimoto M, et al. Alendronate distributed on bone surfaces inhibites osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone* 1995; 16: 235-45. [\[CrossRef\]](#)
3. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother* 2005; 9: 668-77. [\[CrossRef\]](#)
4. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
5. Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 2006; 295: 2833-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1378-86. [\[CrossRef\]](#)
7. D'Silva NJ, Summerlin DJ, Cordell KC, Abdelsayed RA, Tomich CE, Hanks CT, et al. Metastatic tumors in the jaws A retrospective study of 114 cases. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1667-72.
8. Sánchez Aniceto G, García Peñín A, de la Mata Pages R, Montalvo Moreno JJ. Tumors metastatic to the mandible: analysis of nine cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 246-51. [\[CrossRef\]](#)
9. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity - pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 2008; 44: 743-52. [\[CrossRef\]](#)
10. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of BP-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415-23. [\[CrossRef\]](#)
12. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102. [\[CrossRef\]](#)
13. Ferreti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Cordiali Fei P, Di Cosimo S, et al. Zolendronic acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2005; 69: 35-43. [\[CrossRef\]](#)
14. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 94-124. [\[CrossRef\]](#)