

Penatalaksanaan Metastase Tulang Pada Kanker Payudara: Peranan Bisphosphonate

Amaylia Oehadian

Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik, Bagian Penyakit Dalam
Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Diajukan pada Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan VII, 4-6 April 2008

Metastase tulang merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada penderita kanker, terjadi pada 70 % penderita dengan kanker payudara stadium lanjut. Metastase tulang dapat menyebabkan nyeri hebat, fraktur patologik, hiperkalsemia yang mengancam jiwa dan kompresi *spinal cord*. Metastase tulang merupakan komplikasi yang serius dan memerlukan biaya pengobatan yang tinggi.^{1,2}

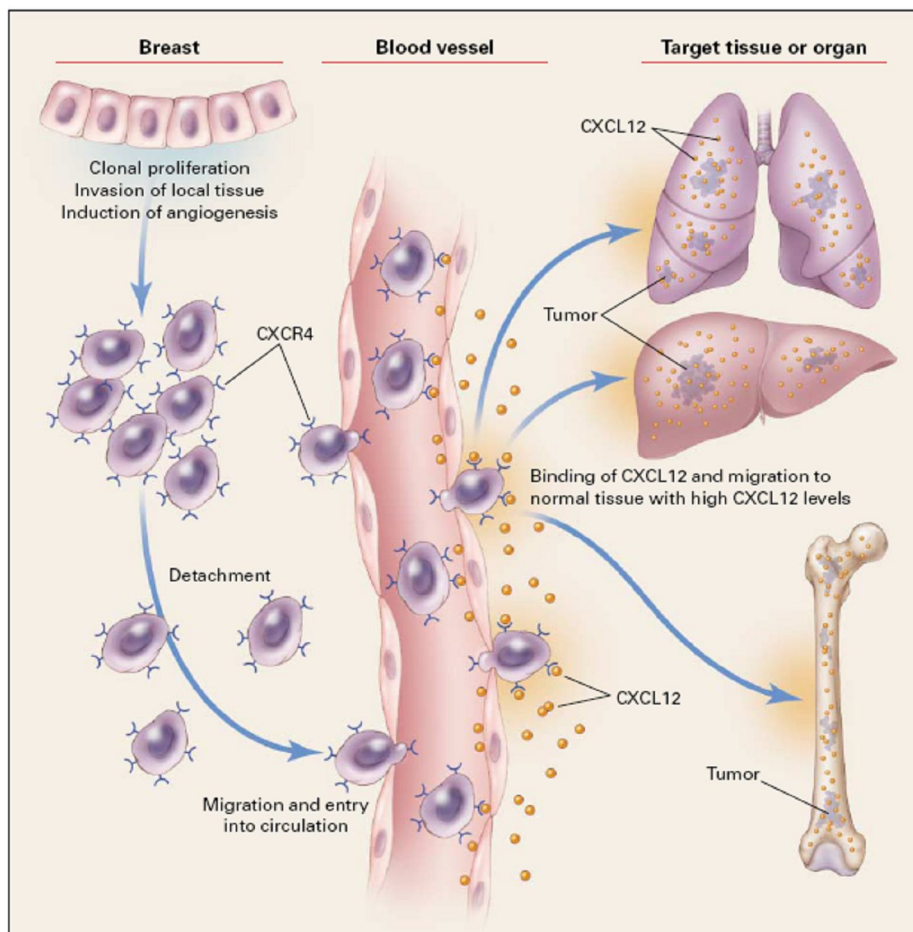
PATOFISIOLOGI

Metastase tulang terdiri dari lesi osteolitik dan osteoblastik. Pada seorang penderita kanker, dapat ditemukan beberapa lesi metastatik tulang osteolitik dan osteoblastik atau lesi tulang berupa campuran osteolitik dan osteoblastik. Sebagian besar penderita kanker payudara mempunyai lesi tulang predominan berupa osteolitik. Meskipun demikian kira-kira 15-20% penderita mempunyai lesi tulang predominan osteoblastik. Dapat juga terjadi pembentukan tulang sekunder sebagai respon kerusakan tulang. Proses reaktif ini memungkinkan terdeteksinya lesi osteolitik dengan pemeriksaan sidik tulang yang mendeteksi adanya lesi dengan aktivitas pembentukan tulang.^{1,3}

Beberapa faktor berperan dalam terjadinya metastase kanker ke tulang yaitu : (NEJM 2004 , uptodate mechanism of bone metas)

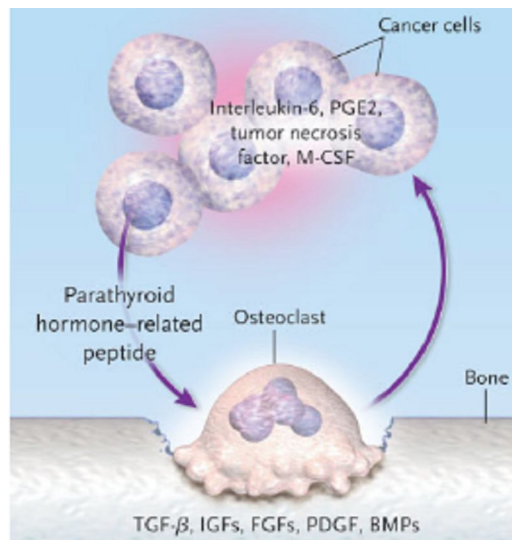
- Aliran darah yang banyak pada sumsum tulang.^{1,3}
- Sel kanker menghasilkan molekul adesi yang menyebabkan menempelnya sel kanker pada sel stroma sumsum tulang dan matriks tulang. Adanya proses adesi ini menyebabkan meningkatnya produksi faktor-faktor angiogenik dan faktor-faktor resorpsi tulang yang akan meningkatkan pertumbuhan kanker di tulang.^{1,3} Faktor-faktor tersebut antara lain :

- Ekspresi *chemokine receptor* CXCR4 pada sel kanker yang akan berikatan dengan *stromal cell-derived factor 1* (SDF-1, disebut juga CXCL 12) pada tulang.³
- Ekspresi *receptor activator of nuclear factor kappa β ligand* (RANKL) pada tulang berperan dalam metastase tulang melalui ikatan pada *reseptor activator of nuclear factor kappa β* pada permukaan sel kanker.³
- Tulang merupakan sumber dihasilkannya faktor-faktor pertumbuhan (*transforming growth factor β, insulin-like growth factors I dan II, fibroblast growth factors, platelet-derived growth factors, bone morphogenic protein* dan kalsium). Faktor-faktor ini dihasilkan dan teraktivasi pada proses resorpsi tulang dan merupakan "tanah yang subur" untuk pertumbuhan sel kanker (*seed-and-soil hypothesis*).^{1,2,3} Mekanisme regulasi *chemokine* pada metastase kanker payudara dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar1. Mekanisme regulasi *chemokine* pada metastase kanker payudara..⁴

Sel kanker payudara menghasilkan faktor-faktor yang secara langsung dan tidak langsung dapat menginduksi pembentukan osteoklas. Sebaliknya, dalam proses resorpsi tulang oleh osteoklas akan dihasilkan faktor-faktor pertumbuhan dari matriks tulang yang akan merangsang pertumbuhan sel tumor dan kerusakan tulang. Interaksi timbal balik antara sel kanker payudara dan lingkungan mikro tulang menyebabkan terjadinya lingkaran setan yang akan meningkatkan kerusakan tulang dan pertumbuhan sel kanker.¹ Proses tersebut dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Lingkaran setan lesi osteolitik kanker payudara.¹

Keterangan :

Sel tumor, terutama kanker payudara menghasilkan *parathyroid hormone-related peptide* (PTHrP) yang berperan sebagai stimulator utama pembentukan osteoklas. Sel kanker juga menghasilkan faktor-faktor lain yang meningkatkan pembentukan osteoklas yaitu interleukin-6, prostaglandin E2 (PGE2), *tumor necrosis factor* dan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF). Faktor-faktor ini akan meningkatkan ekspresi *receptor activator of nuclear factor- κ B ligand* (RANKL) yang akan bekerja langsung pada prekursor osteoklas untuk menginduksi pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang. Proses resorpsi tulang akan menghasilkan *transforming growth factor β* (TGF- β), *insulin-like growth factors* (IGFs), *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *bone morphogenetic protein* (BMPs) yang akan meningkatkan produksi PTHrP dari sel kanker dan faktor-faktor pertumbuhan yang meningkatkan pertumbuhan sel kanker. Hubungan timbal balik antara destruksi tulang dan pertumbuhan sel kanker selanjutnya akan meningkatkan destruksi tulang dan pertumbuhan sel kanker.¹

PERANAN BISPHOSPHONATE PADA KANKER PAYUDARA

Bisphosphonate merupakan analog pirofosfat dengan aktivitas antiresorptif yang poten melalui inhibisi aktivitas osteoklas, rekrutmen dan diferensiasi osteoklas. Selama lebih dari 20 tahun, bisphosphonate merupakan bagian integral dalam pengelolaan metastase tulang.²

Terdapat 2 golongan bisphosphonate yaitu :

- Bisphosphonate yang mengandung nitrogen (pamidronate, zoledronate, ibandronate, alendronate). Golongan bisphosphonate ini bekerja dengan menghambat proses prenilasi protein dan tidak bersifat anti inflamasi.⁵
- Bisphosphonate yang tidak mengandung nitrogen (clodronate). Golongan bisphosphonate ini dimetabolisme di dalam osteoklas, menyebabkan apoptosis secara langsung dan mempunyai efek anti inflamasi melalui inhibisi sitokin dan pelepasan *nitrous oxide*.⁵

Pada penderita kanker payudara, bisphosphonate mempunyai beberapa kegunaan yaitu :

- Mencegah atau menghambat terjadinya komplikasi skeletal pada penderita dengan metastase tulang.⁶
- Mengurangi nyeri tulang.⁶
- Terapi hiperkalsemia.⁶
- Memperlambat terjadinya metastase tulang pada penderita kanker payudara stadium dini dengan risiko tinggi (sebagai terapi ajuvan).⁶
- Mencegah terjadinya kehilangan massa tulang yang menyertai terapi ajuvan sistemik.⁶
- Efek sitotoksik langsung terhadap sel kanker.⁶

Sebagian besar penelitian-penelitian klinik tentang bisphosphonate pada penderita kanker payudara mengevaluasi penggunaannya dalam menurunkan *skeletal-related events* pada penderita dengan metastase tulang. Berdasarkan *review* sistematis dari literatur-literatur tersebut, penggunaan bisphosphonate intravena dapat menurunkan komplikasi skeletal penderita kanker payudara, fraktur patologik, operasi untuk fraktur, kebutuhan radioterapi, kompresi *spinal cord* dan metastase skeletal. Bisphosphonate tidak terbukti memperbaiki kelangsungan hidup penderita kanker payudara. Peranan bisphosphonate oral masih belum jelas.⁶

A. Bisphosphonate pada kanker payudara dengan metastase tulang

- Pamidronate 90 mg IV dalam waktu 2 jam atau zoledronic acid 4 mg dalam waktu 15 menit setiap 3-4 minggu merupakan bisphosphonate yang direkomendasikan.⁶
- Penelitian fase III yang membandingkan efektivitas pamidronate dan zoledronic acid menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam *skeletal related event* pada kedua kelompok (46-48% pada kelompok zoledronic acid vs 49% pada kelompok pamidronate). Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelangsungan hidup kedua kelompok.⁷
- Clodronate : Penggunaan clodronate pada penderita kanker payudara dengan metastase tulang dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Clodronate oral pada penderita kanker payudara dengan metastase tulang

| Peneliti | Jumlah subjek | Penelitian | Dosis clodronate | Hasil |
|---------------------------------|---------------|----------------------------------|------------------------------|--|
| Kristensen (1996). ⁸ | 100 | Acak terbuka | 1600 mg/hari selama 2 tahun | Penurunan kejadian fraktur 63% (10% vs 27,5%) |
| Tubiana (2001). ⁹ | 144 | Acak tersamar ganda, multisenter | 1600/hari, maksimal 12 bulan | Pemanjangan waktu terjadinya progresi lesi tulang 35% (244 hari vs 180 hari) Penurunan penggunaan analgetik 28% (67% vs 84%) |

B. Bisphosphonate pada kanker payudara tanpa metastase tulang

Beberapa penelitian clodronate oral sebagai terapi ajuvan pada penderita kanker payudara tanpa metastase tulang dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Clodronate oral pada penderita kanker payudara tanpa metastase tulang

| Peneliti | Jumlah subjek | Penelitian | Dosis clodronate | Hasil |
|------------------------------|---------------|--|-----------------------------|--|
| Kanis (1996). ¹⁰ | 133 | Acak tersamar ganda, plasebo, multisenter | 1600 mg/hari selama 3 tahun | Penurunan kejadian metastase tulang (tidak signifikan) : 15 vs 19 Penurunan jumlah metastase skeletal 48% (32 vs 63) Penurunan morbiditas 26% (71 vs 96) |
| Diel (1998). ¹¹ | 302 | Non plasebo, acak | 1600 mg/hari selama 2 tahun | Penurunan metastase visceral 58% (8% vs 19%) Penurunan metastase tulang 53% (8% vs 17%) Penurunan kematian 73% (4 % vs 15%) |
| Saarto (2001). ¹² | 282 | Acak terbuka, plasebo | 1600 mg/hari selama 3 tahun | Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kejadian metastase tulang, kelangsungan hidup bebas metastase tulang dan morbiditas skeletal |
| Powles (2002). ¹³ | 1069 | Acak tersamar ganda , plasebo, multisenter | 1600 mg/hari selama 3 tahun | Penurunan kejadian metastase tulang 56% (n=12 vs 28) Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kejadian metastase non skeletal Penurunan kematian 23% (n=98 vs 129) |

Penelitian bisphosphonate sebagai terapi ajuvan yang sedang berlangsung :

- NSABP trial B34 dengan 2400 penderita kanker payudara stadium dini untuk membandingkan efektivitas clodronate vs plasebo sebagai terapi ajuvan. Penelitian ini merupakan penelitian penting yang akan menentukan peranan clodronate sebagai terapi ajuvan.¹⁴

- North American Intergroup membandingkan efektivitas clodronate oral dengan risedronate dan zoledronic acid .¹⁴

C. Bisphosphonate sebagai anti kanker

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa bisphosphonate terutama zoledronic acid mempunyai efek anti kanker langsung.² Mekanisme antikanker bisphosphonate antara lain :

- Inhibisi *geranylgeranyltransferase* yang berperan penting dalam tahap protein prenylation. Proses selanjutnya adalah *farnesylation* yang merupakan target pengobatan. *Farnesyl transferase inhibitor* sedang dikembangkan sebagai obat anti kanker.²
- Inhibisi angiogenesis atau produksi dan pelepasan faktor-faktor proangiogenesis.²

D. Efek samping bisphosphonate

Pada penelitian terhadap 1069 penderita kanker payudara primer yang mendapat terapi clodronate 1600 mg per oral selama 2 tahun didapatkan efek samping :

- Kelainan kulit : 14,3 %.¹³
- Gangguan gastrointestinal : 22,3 %.¹³
- Gangguan hati : 7.0 %.¹³
- Gangguan ginjal : 5,3 %.¹³

Tidak diperlukan penyesuaian dosis pada penderita dengan kadar kreatinin < 3 mg%. Belum banyak data tentang penggunaan bisphosphonate pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal yang lebih berat. Harus dihindari kecepatan infus < 2 jam untuk pamidronate atau < 15 menit untuk zoledronic , karena akan menimbulkan toksisitas terhadap ginjal (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis* atau nefritis tubulointerstitial). Kadar serum kreatinin harus dipantau setiap kali akan memberikan pamidronate atau zoledronic acid.¹⁴

E. Rekomendasi penggunaan bisphosphonate pada kanker payudara

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO)

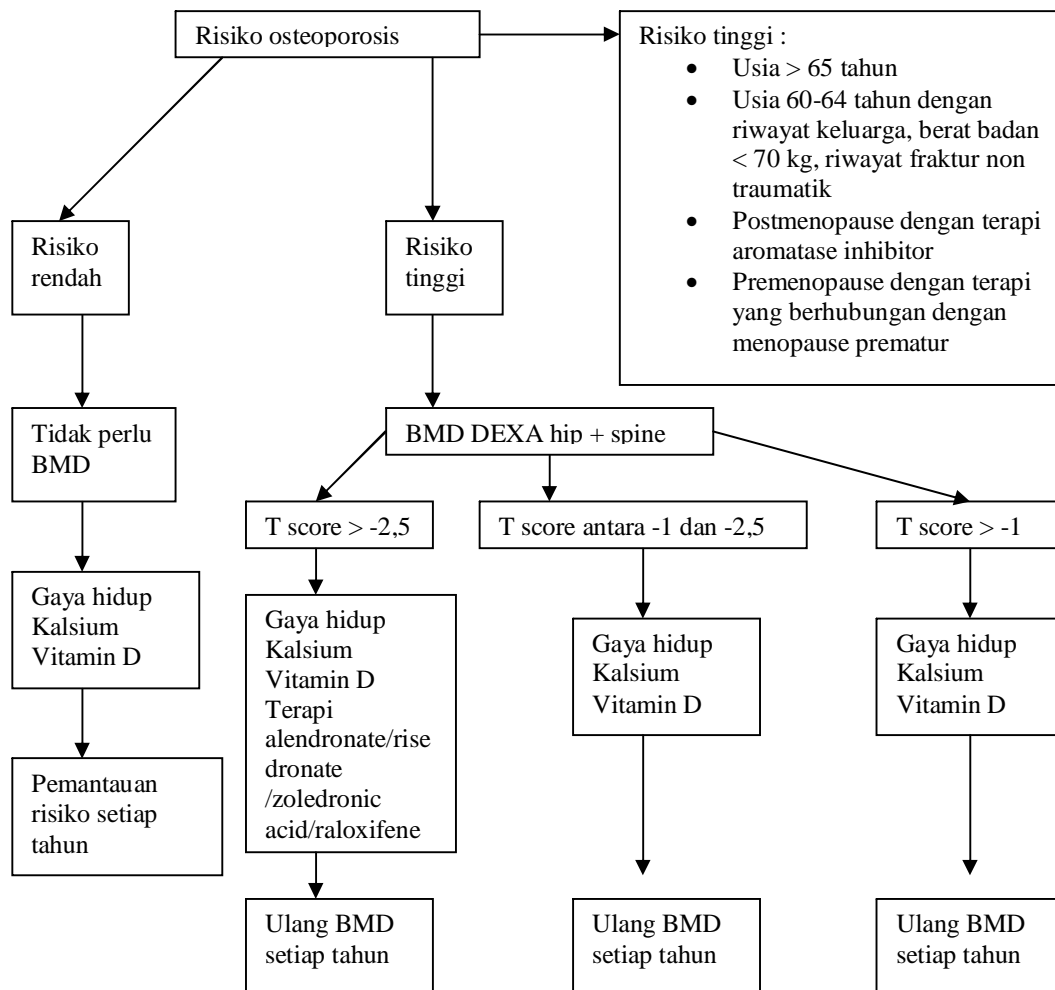
ASCO pada tahun 2003 merekomendasikan penggunaan bisphosphonate pada wanita dengan lesi metastase osteolitik sebagai berikut.¹⁴ :

| <i>Spesifik guideline</i> | Rekomendasi |
|--|---|
| Bisphosphonate pada wanita dengan bukti metastase tulang secara imaging <ul style="list-style-type: none">• Lesi litik pada radiologis polos• Sidik tulang abnormal, CT atau MRI menunjukkan adanya destruksi tulang, tetapi radiologis polos normal• Sidik tulang abnormal, normal CT, MRI dan radiologis polos normal | <p>Intravena pamidronate 90 mg dalam 2 jam atau zoledronic acid 4 mg dalam 15 menit setiap 3-4 minggu. Tidak cukup bukti adanya keunggulan salah satu jenis bisphosphonate dibandingkan jenis lainnya</p> <p>Bisphosphonate dapat mulai diberikan</p> <p>Tidak direkomendasikan pemberian bisphosphonate</p> |
| Efek samping | <p>Pada penderita dengan kelainan ginjal dan serum kreatinin < 3 mg%, tidak diperlukan penyesuaian dosis. Tidak terdapat cukup data keamanan bisphosphonate pada penderita dengan kelainan ginjal yang lebih berat</p> <p>Harus dihindari pemberian pamidronate selama kurang dari 2 jam dan zoledronic acid selama kurang dari 15 menit</p> <p>Kreatinin harus dipantau setiap pemberian bisphosphonate. Direkomendasikan juga pemantauan calcium, fosfat, magnesium, hemoglobin secara teratur, tetapi tidak terdapat dasar untuk merekomendasikan interval pemantauan</p> |
| Penggunaan marker biokimia | <p>Pada penggunaan bisphosphonate tidak direkomendasikan pemeriksaan marker biokimia secara rutin</p> |
| Lama terapi | <p>Bisphosphonate intravena diteruskan sampai terjadi penurunan status performans pasien</p> |
| Kontrol nyeri karena metastase tulang | <p>Pamidronate dan zoledronic acid intravena dapat bermanfaat mengurangi nyeri bila disertai kemoterapi sistemik dan/atau terapi hormonal</p> <p>Tidak terdapat bukti yang cukup tentang peranan bisphosphonate sebagai terapi tambahan terhadap radioterapi dalam mengurangi nyeri</p> |

American Society of Clinical Oncology (ASCO) pada tahun 2003 merekomendasikan penggunaan bisphosphonate pada wanita tanpa metastase tulang sebagai berikut.¹⁴ :

| <i>Spesifik guidelines</i> | Rekomendasi |
|--|--|
| Bisphosphonate pada penderita tanpa metastase tulang <ul style="list-style-type: none"> • Metastase ekstraskleletal • Terapi ajuvan | <p>Tidak direkomendasikan pemberian bisphosphonate</p> <p>Tidak didapatkan hasil yang konsisten tentang penggunaan bisphosphonate sebagai terapi ajuvan. Tidak direkomendasikan penggunaan secara rutin di luar uji klinik</p> |
| Pencegahan osteoporosis | <p>Sebagian besar wanita dengan kanker payudara berisiko terhadap terjadinya osteoporosis karena usia atau terapi kanker. Direkomendasikan pengelolaan sesuai algoritme</p> |

Rekomendasi pengelolaan osteoporosis pada penderita kanker payudara tanpa metastase menurut ASCO (2003) dapat dilihat pada skema di bawah ini.



Gambar 3 .Rekomendasi pengelolaan osteoporosis pada penderita kanker payudara tanpa metastase.¹⁴

2. Cochrane Breast Cancer Review Group

Dilakukan review terhadap 8 penelitian yang melibatkan 1962 penderita kanker payudara dengan metastase tulang, didapatkan hasil :

- Bisphosphonate menurunkan risiko *skeletal event* sebesar 14 % (RR 0.73-0.94).¹⁵
- Pamidronate 90 mg intravena menurunkan risiko *skeletal event* sebesar 23% (RR 0,73-0,94).¹⁵

- Clodronate oral menurunkan risiko *skeletal event* sebesar 16% (RR 0,72-0,98).¹⁵
- Dibandingkan plasebo, bisphosphonate menurunkan *skeletal event* sebesar 30% (20%-48%).¹⁵
- Zoledronic acid mempunyai efektivitas yang sama dengan pamidronate.¹⁵

3. Cancer Care Ontario

Cancer Care Ontario merekomendasikan penggunaan oral clodronate atau pamidronate intravena pada penderita kanker payudara dengan metastase tulang. Zoledronic acid intravena merupakan pilihan alternatif dengan pertimbangan dapat diberikan dalam waktu yang lebih singkat (15 menit).¹⁵

KESIMPULAN

Metastase tulang pada kanker payudara merupakan proses yang kompleks, melibatkan interaksi antara sel kanker, osteoklas, stroma sumsum tulang dan matriks tulang. Sel kanker payudara menghasilkan PTHrP yang akan menstimulasi aktivitas osteoklas. Proses resorpsi tulang oleh osteoklas akan menghasilkan faktor-faktor pertumbuhan yang akan meningkatkan produksi PTHrP dari sel kanker dan meningkatkan pertumbuhan sel kanker. Bisphosphonate berperan dalam menghambat aktivitas osteoklas, apoptosis sel kanker, inhibisi angiogenesis dan pelepasan faktor-faktor proangiogenesis. Bisphosphonate efektif dalam menurunkan komplikasi skeletal pada penderita kanker payudara dengan metastase tulang. Penelitian-penelitian lebih lanjut sedang berlangsung untuk menentukan peranan bisphosphonate sebagai terapi adjuvan pada kanker payudara stadium dini.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Roodman GD. Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
2. Hortobagyi GN. Progress in the management of bone metastases : one continent at a time?. *J Clin Oncol* 2005;23:3299-3301
3. Roodman GD. Mechanism of bone metastases. Available from: [URL:http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. Murphy PM. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis. *N Engl J Med* 2001;345:833-5.
5. Frith JC, Monkkinen J, Auriola S. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 2001;2201-10.
6. Savarese DMF, Berenson JR.. Bisphosphonates in breast, prostate and other cancers. Available from: [URL:http://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
7. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesion of multiple myeloma, a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
8. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases : a randomized study. *J Intern Med* 1999;246:67-74
9. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L. Double-blind controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2001;88:701-7.
10. Kanis JA, Powles T, Paterson AHG. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastase in women with breast cancer. *Bone* 1996;19:663-7.
11. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD. Reduction in new metastases on breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Eng J Med* 1998;339:357-63.
12. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P. No reduction of bony metastases with adjuvant clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:10-17.
13. Powles T, Patterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate on patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219-24.
14. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, 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;21:4042-57.
15. Pavlakakis N, Stockles M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane-Database of systematic reviews*:CD003474, 2002. Available from: [URL:http://www.cohrane.org](http://www.cohrane.org).