

Prostat, mesane ve böbrek tümörlerinin iskelet sistemi komplikasyonları ve bifosfonat tedavisi

Skeletal system complications of the prostate, bladder and kidney tumors and biphosphonate treatment

Ferhat Ateş, Kadir Vehbi Baykal

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Genitoüriner sistem tümörleri kemiğe en sık metastaz yapan tümörlerdendir. İlerlemiş prostat, mesane ve böbrek kanserlerinde kemik metastazları görülür. Bu hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kemikle ilişkili gelişen çeşitli olaylar nedeniyle önemli derecede etkilenir. Özellikle de androjen baskılama tedavisi alan prostat kanserli erkekler, osteoporoz için daha fazla risk altındadır. Patolojik kemik kırıkları, spinal kord basısı, kemiğe radyoterapi uygulanması veya cerrahi müdahale yapılması gereği ve maligniteye bağlı hiperkalsemi, bu hastalarda kansere bağlı gelişen kemikle ilgili olaylardır. Bu olayların önlenmesi için, yaşam koşullarının düzeltilmesi, egzersiz yapılması, sigara ve alkolün azaltılması, kalsiyum ve D vitamini desteğinin yanında, son yıllarda çeşitli çalışmalarla faydası gösterilen bifosfonatlar artık tedavinin vazgeçilmez bir parçası olmaya başlamıştır. Özellikle intravenöz uygulama ile iyi tolere edilebilen zoledronik asit, hem kemik metastazlarının tedavisine hem de kemikle ilgili olayları önleme amacıyla kullanıma girmektedir. Günümüzde çeşitli kılavuzlarda bifosfonatların farklı kanserlerin kemik metastazında tedavi amacıyla kullanılması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Bifosfonatlar; genitoüriner kanser; kemik metastazı; kemik mineral yoğunluğu; yaşam kalitesi.

Abstract

Genitourinary system tumors are the most common tumors with bone metastases. Bone metastases are observed in advanced prostate, bladder and kidney cancers. The health-related quality of life is affected significantly in these patients, due to the skeletal-related events. Men who receive androgen deprivation therapy for prostate cancer are under more risk for osteoporosis. Pathological bone fractures, compression of the spinal cord, requirement of radiotherapy or surgical intervention to bone, and hypercalcemia due to cancer are the skeletal-related events that develop in these patients. In addition to the corrections in living conditions, exercise, reducing smoking and alcohol consumption, and calcium and vitamin D supplements; the biphosphonates have become an indispensable part of the treatment to prevent these events with their benefits demonstrated in various studies in the recent years. Especially zoledronic acid, which is well tolerated with intravenous application, is used both in the treatment of bone metastases and in prevention of skeletal-related events. Currently, biphosphonates are recommended in various treatment guidelines to treat bone metastasis in a variety of cancers.

Key words: Biphosphonates; bone metastasis; bone mineral density; genitourinary cancer; quality of life.

Geliş tarihi (Submitted): 27.08.2009

Genitoüriner sistem tümörleri kemiğe en sık metastaz yapan tümörlerdendir. Prostat kanserinde %65-75, mesane kanserinde %9 ve renal hücreli kanserde (RHK) ise yaklaşık %25-30 oranında kemik metastazı görülür. Prostat kanserine (PCa) bağlı kemik metastazları genellikle osteoblastik, RHK'de ise sıklıkla osteolitikdir.^[1]

Birçok kanser hastasının ilerleyen dönemlerinde çeşitli nedenlerle kemikte zayıflama görülür. Sigara içenler, aşırı alkol kullananlar, düşük kalsiyumlu diyetle beslenenler, sedanter hayat yaşayanlar ve

hipogonadal erkekler daha fazla kemik kaybı riski taşırlar. İlerlemiş PCa'lı hastalarda kullanılan androjen baskılama tedavisi (ABT) de kemik kaybını ve kırılma riskini arttırır.^[2] İlerlemiş böbrek kanserlerinde kemik metastazı geliştiğinde iki yıllık sağkalım oranı %10-20'lere düşerek ortalama bir yıla iner.^[3,4]

Bu derlemede genitoüriner sistem tümörlerinde kemik metastazları, ABT'nin kemikler üzerindeki etkisi ve kemikle ilgili gelişen olaylarda bifosfonatların rolü gözden geçirilmiştir.

Kemikle ilişkili olaylar (KİO)

İskelet sistemini etkileyen metastatik kanserin potansiyel birçok sonucu vardır. Kemik kırığı, kemik ağrısı, maligniteye bağlı hiperkalsemi veya spinal kord basısı gelişmesi ihtimali bunlardandır. Yaygın kemik metastazı sağlığın bozulması ve sağkalımın azalmasıyla birlikte olur.^[5,6] KİO'lar yaşam kalitesini önemli derecede azaltır. Kemik metastazlı hastalarda mortalite riski artmıştır, bu hastaların ölüm nedenleri sıklıkla KİO'larla bağlantılıdır.^[7]

Testosteronun hemopoetik sistem, kas dokusu, yağ dokusu, kemik metabolizması üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Orşiektominin kemikte TGF (*transforming growth factor*) düzeylerini düşürdüğü ve bu düşüşün testosteron replasmanı ile düzeldiği saptanmıştır. TGF'nin iskelet sisteminde kemik yapımının uyarılması, kemik rezorbsiyonunun inhibisyonu gibi etkileri vardır. Gill ve ark.^[8] androjen yetersizliği sonucunda görülen kemik kaybının patogenezinde TGF'nin konsantrasyonlarındaki azalmanın olabileceğini öne sürmüşlerdir.

PCa'li hastalarda ABT sonucu kemik kayıpları ve kemik metastazlarına bağlı olarak KİO'lar gelişmektedir. Bunlar, patolojik kırıklar, spinal kord basısı, palyatif radyoterapi gereksinimi, kemiğe cerrahi müdahale ve hiperkalsemidir. Ayrıca bu yaş grubu erkeklerde yaş, hipogonadizm, osteoporotik aile öyküsü, sigara ve PCa da osteoporoz için risk faktörleridir. Hormon tedavisi almamış PCa'lı hastaların %42'si osteoporotik ve %37'si osteopeniktir. Osteopenik hastalarda ABT ile osteoporoz riski belirgin olarak yüksektir.

Kemik metastazlarının temel tedavisi RT olarak algılansa da, RT palyatif tedavi sağlamaktadır. Ayrıca RT sonrası görülen miyelosüpresyon, pansitopeni ve pnömoni gibi komplikasyonlar da hastanın yaşam kalitesini oldukça fazla etkilemektedir. Kemik metastazlı hastalar, potansiyel komplikasyonları sebebiyle ölümcül olabilecek KİO'larla karşılaşabilirler.^[9-14]

Prostat, böbrek ve mesane kanserinde kemikle ilişkili olaylar

Metastatik PCa'da 24 ayda toplam KİO insidansı %49, kemiğe RT gereği %33, patolojik kırık %25, kemiğe cerrahi %4, spinal kord basısı %8 ve maligniteye bağlı hiperkalsemi %1 oranında görüldüğü bildirilmiştir. PCa'li hastalarda spinal kord basısı insidansı ise diğer kanser tiplerine göre daha sık ortaya çıkmaktadır. PCa iskelet komplikasyonları ciddi uzun dönem etkilere yol açarak, çoğunlukla RT ve/veya ortopedik cerrahi gerektirir. Patolojik kırık cerrahisinde %4 mortalite vardır, bacak uzun kemik ameliyatları ile %25 mobilite sağlanamaz. Özellikle

kalça kırıklarında durum daha da kötüdür: bir çalışmada 131 yaşlı hastanın %16'sı ameliyat sonrası 30. günde kaybedilmiş, kalanların %60'ında mobilite sağlanamamıştır.^[15]

Kemik metastaz yükü ve iskelet kırıkları ile sağkalım arasında belirgin korelasyon vardır. Uzun süreli ABT alanlarda sağkalım, kırık olanlarda belirgin olarak daha düşük (120 ay ve 160 ay) bulunmuştur. Patolojik kırık gelişmesinin PCa'li hastalarda ölüm riskini %30 arttırarak sağkalımı belirgin olarak etkilediği bildirilmiştir.^[16,17]

Kemik metastazı olan RHK'da iskeletle ilişkili morbiditeler

Kemik metastazları tipik olarak osteolitikdir. Kemik metastazların tanısından sonraki ortalama sağkalım yaklaşık bir yıldır. Hastalar KİO yönünden yüksek risk altındadırlar. Yaklaşık %80'i bir KİO'ya maruz kalır, %60'ında patolojik kırık olduğu bildirilmektedir. Kemik metastazları çok agresif olup 3 ay gibi kısa bir sürede progresyon görülmektedir. RHK ve kemik metastazı olan hastalardan yaklaşık üçte birinde maligniteye bağlı hiperkalsemi, yarısında uzun kemiklerde kırılma ve çoğunda ağrı nedeniyle palyatif RT gerekliliği olacağı bildirilmektedir.^[18,19]

Kemik metastazlı mesane kanseri olan hastada iskeletle ilgili morbiditeler

Agresif mesane kanserinin kemikte nüksü yaklaşık %6-9 oranında görülürken kemik tutulumu sonrası ortalama sağkalımın 20 ay kadar olacağı bildirilmektedir. Mesane kanserinde metastatik bölgeler sıklıkla pelvis ve omurgadır.^[20,21] Metastatik bölgeler çoğunlukla pelvik bölge ve bel ağrısına yol açar, ayrıca spinal kord basısı için de potansiyel risk taşır.^[22]

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar sentetik pirofosfat analoglarıdır, hidroksiapatite bağlanırlar, kemikte yoğunlaşırlar ve osteoklast aktivitesini baskırlarlar.^[23] 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 remodelingin olduğu kemik yüzeyine tercihi olarak bağlanırlar ve osteoklastların etrafını sararak serbetleştirirler, böylece osteoklastların kemik rezorbe edici etkisini bozarlar.^[24] 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.^[25,26]

Zoledronik asit üçüncü kuşak nitrojen içeren denenmiş en güçlü bifosfonattır. İmidazol halkası iki nitrojen atomu içerir, bifosfonatın kemiğe yapışmasını sağlar. Kemik rezorbsiyonu in vitro klodronat veya pamidronattan en az 100, etidronattan 1000 kat daha güçlüdür.^[27] Bifosfonatlar barsaktan zayıf absorbe olurlar ve oral alımında özefagusta mukozal irritasyon yaparlar. Bu nedenle zoledronik asidin intravenöz uygulaması tercih edilir.^[28]

Metastatik hastalıkta bifosfonatların etkileri

Yeni çalışmalarda intravenöz bifosfonat tedavisinin metastatik olmayan PCa için ABT alan erkeklerde kanser tedavisine bağlı kemik kaybından koruma sağladığı gösterilmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında pamidronat (60 mg, 2 saatlik infüzyon, 12 haftada bir kez ve toplam 48 hafta) gonadotropin serbestleştirici hormon agonisti löprolid alan hastalarda kemik kaybını anlamlı ölçüde azaltmıştır.^[29] Zoledronik asit, günümüzde hormona dirençli PCa'nın ve ilerlemiş RHK'nin kemik metastazında standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Geniş bir serideki faz 3 plasebo kontrollü çalışmada ilerlemiş böbrek kanserli 46 hastanın iskelet komplikasyonlarının tedavisinde zoledronik asidin etkinliği gösterilmiştir.^[30] Tedavi başlamadan önce KİO yaşamış olan bu hastalarda zoledronik asidin, sonraki KİO gelişme zamanını plaseboya göre yaklaşık 12 ay daha geciktirdiği ve KİO insidansını anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir. Kemik metastazı olan RHK'lı hastalarda KİO gelişme riskinin plaseboya göre %58 azaldığı görülmüştür. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada metastatik ve hormona dirençli prostat kanserli 643 hastada zoledronik asit hastaların yaşadığı KİO insidansını 15. ve 24. aylarda plaseboya göre anlamlı ölçüde düşürmüş, ilk KİO gelişme zamanı 5 aydan fazla geciktirilmiştir.^[31]

İlk KİO'nun önlenmesinde erken tedavi önemlidir. İlk KİO'ya maruz kalan hastanın sonraki KİO'lara maruz kalma riskinin yaklaşık 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir.^[32] Asemptomatik hastaların zoledronik asit tedavisinden daha fazla yarar görmesi erken tedavinin daha etkili olabileceğini göstermektedir. Zoledronik asit tedavisi ile KİO'ların yıllık ortalama insidansında da azalma olmaktadır.^[32] hormona dirençli prostat kanserli hastalarda 2 yıl boyunca KİO'ların tüm tiplerinde düşme sağlanmıştır.^[31] Ağrı için kemiğe RT yapma insidansında %33,^[33] kemik komplikasyonları riskinde %35 azalma olmaktadır.^[31] İlk KİO'nun önlenmesi önemlidir, oluşursa risk yaklaşık 2 kat artmaktadır. Kemik metastazı geliştikten sonra ilk KİO'ya kadar geçen ortalama süre 11 ay, ortalama sağkalım 53 aydır. Daha önce KİO geçirmiş olanlarda da zoledronik asit tedavisi ikinci KİO oluşma riskini

belirgin azaltmaktadır.^[31] Zoledronik asit tedavisi sırasında KİO'ya maruz kalan hastalarda tedavinin kesilmeden devamı önerilmektedir.^[31]

Zoledronik asit kullanan RHK'li hastalarda herhangi bir KİO ortaya çıkma yüzdesi %49 iken, plasebo alanlarda bu oran %79 olmuştur. Zoledronik asit RHK'de ilk KİO görülüne kadar geçen süreyi uzattığı gibi, mesane tümöründe sağkalımı da 131 gün uzattığı gösterilmiştir.^[34] Bu hastalardan 15 aylık tedavi sonrası devam edenlerde tedavinin yararı uzun dönemde daha belirgin olarak göze çarpmaktadır; 1-15 aylarda risk azalması %36 olurken, 16-24 aylarda %53'e yükselmektedir.^[31]

Mesane kanserinin kemik metastazının tedavisinde bifosfonatların yeri ile ilgili fazla çalışma yoktur. Inoue ve ark.^[34] 2005 yılında yüksek konsantrasyonda minodronik asidin tek başına veya kemoterapötiklerle kombine edildiğinde tibiadaki mesane kanseri metastazının ilerlemesini durdurduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada üçüncü kuşak bir bifosfonat olan minodronik asidin direk ve indirek yollarla proliferasyonu azaltıp, apoptozisi indükleyerek ve metastazı inhibe ederek in vitro ve in vivo ortamda mesane kanseri gelişiminden koruduğu gösterilmiştir. Sistemik uygulamasında viseral metastazı önlemediği ancak kemikler üzerinde anlamlı antikanser etki yaptığı gösterilmiştir.^[35]

Zoledronik asit insan PCa hücrelerini taşıyan farelerin tibialarındaki litik ve blastik lezyonları inhibe etmiştir.^[36] İn vitro olarak endotel hücre proliferasyonunu ve revaskülarizasyonu engellediği gösterilmiştir. Kısırlaştırılmış sıçan modelinde prostatta testosteronun indüklediği revaskülarizasyonu inhibe ettiği, testosteronun aktivitesini doğrudan değiştirmeden revaskülarizasyonu %50 azalttığı gösterilmiştir.^[37] Zoledronik asidin kemik metastazlarını önlemedeki etkilerini araştıran çok merkezli bir çalışma olan *Zoledronic Acid European Study (ZEUS)* halen devam etmektedir.

Prostat kanser hücreleri enjekte edilmiş deneysel fare modelinde zoledronik asit kemik lezyonlarını azaltmıştır. Bu etki hem osteolitik hem de osteoblastik kemik metastazlarında görülmüştür.^[36] Hem metastaz geliştikten sonraki tedavide hem de metastazdan önce kemiği korumada zoledronik asit etkili olmuştur. PCa murin modelinde, artan kemik metabolizmasının kemik metastazı oluşumunu uyardığı gösterilmiştir. Farelerde birinci ayda PCa hücreleri enjekte edilen orşiektomi sonrası grupta sham operasyonu yapılanlara göre daha fazla kemik metastazı görülmüştür. Zoledronik asidin kemik metastazını baskılamada her iki grupta da etkili olduğu görülmüştür.^[38] Bu bulgular ABT'ye bağlı kemik kaybının

prostat kanserli hastalarda kemik metastazının gelişmesini kolaylaştırdığını destekler. Preklinik tümör modellerinde zoledronik asidin tümörün uyardığı osteolizisi, tümör hücresi proliferasyonunu ve canlılığını ve tümör hücrelerinin metastatik davranışını baskıladığı da gösterilmiştir.^[38] Bu yüzden erken evre PCa'da zoledronik asidin kullanımı araştırılmaktadır.

Güvenlik ve tolerans

Zoledronik asit hasta onayı alınarak damar yolundan 4 mg olarak 100 mL solüsyon içinde ve 15 dk gibi uzun bir sürede verilmelidir. Hasta önceden hidrate edilmeli ve uygulama öncesi serum kreatinin seviyesi kontrol edilmelidir. Uygulama 3-4 haftada bir tekrarlanır. Kemik kaybını önlemek için hastanın günlük olarak D vitamini ve kalsiyum desteği alması da önerilir. Zoledronik asit kullanımı sonrası sırt ağrısı (%12), bulantı (%14), yorgunluk (%14) veya eklem ağrısı (%20) gibi nisbeten sık görülen yan etkilerin yanı sıra ateş, düşük sıklıkta baş dönmesi, asteni ve renal tübüler nekroz görülebilir. Grip benzeri yakınmalar, ilk uygulamadan sonra hastaların yaklaşık %20'sinde görülebilir. Serum kalsiyum seviyesi düzenli olarak izlenmelidir; kalsiyum desteği alan hastalarda hipokalsemi nadiren meydana gelir. Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması için kreatinin klirensi kullanılır. Doz ayarlaması bazal kreatinin klirens değeri 60 mL/dk altında olan hastalar için gereklidir. Zoledronik asit tedavisindeki hastaların %1'inden azında serum kreatinin seviyesi anlamlı ölçüde yükselmiştir.^[39-41] Böbrek yetmezliği gelişirse tedavi kesilir ve serum kreatinin seviyesi bazal seviyesine %10 yaklaşıncaya kadar tekrar başlanabilir. Steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar böbrek yetmezliği riski oluşturduğundan dikkatle kullanılmalıdır.^[42]

Çene osteonekrozu, ilk kez 2003 yılında bildirilmiş ve kemiğin kanlanması bozulması ile oluşan avasküler bir nekroz olarak tanımlanmıştır. Etiyoloji ve patogenezi iyi anlaşılmış değildir. Risk faktörleri ağızda enfeksiyon veya enflamasyon varlığı, ağız cerrahisi, kötü diş hijyeni, aşırı alkol kullanımı veya eş zamanlı radyoterapi veya kemoterapidir. Geniş bir seride intravenöz bifosfonat alan 4,000 hastada çene osteonekrozu insidansı %0.73 olmuştur.^[43] Çene osteonekrozu daha uzun süre ve yüksek dozda bifosfonat almış olanlarda görülmüştür.

Bifosfonat tedavisi öncesi diş muayenesi yapılarak gerekli olan müdahalelerin önceden yapılması önerilmektedir. Tedavi sırasında diş cerrahisinden kaçınılmalı, hijyene dikkat edilmeli ve 6 ayda bir rutin diş muayenesine gidilmelidir. Diş cerrahisi gereken hastalarda bifosfonat tedavisinin kesilmesinin çene osteonekrozu riskini azalttığına dair veri yoktur.

Eğer çene osteonekrozu gelişmişse konservatif tedavi yapılmalı, uygun antibiyotik verilmeli, ağız gargarası yapılmalı ve ağrı kontrol altına alınmalıdır.

Sitotoksik kemoterapötik ilaçlarla kombine edildiğinde zoledronik asit genellikle iyi tolere edilir. Metastatik prostat kanserli hastalarda 2 yıllık zoledronik asit tedavisi iyi tolere edilir.^[31] Kemik metastazı olan ilerlemiş prostat kanserinde ortalama sağkalım zaten bu süreden fazla değildir.

Tedavi kılavuzları

PCa'lı hastalarda kemik metastazı varlığında semptom görülmesi dahi bisfosfonat tedavisinin başlanması önerilmektedir. Semptomatik olmayan kemik metastazlarının tedavisi kemik bütünlüğünün korunması ve kırık gelişiminin engellenmesi açısından esastır. Çalışma sonuçlarının günlük pratiğe yansımaları en iyi şekilde değerlendiren kılavuzlar da bisfosfonatları, kemik metastazı tedavisinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirmektedir. Hem Amerika Üroloji^[44] hem de Avrupa Üroloji^[45] kılavuzlarının kemik metastazı varlığında bisfosfonat kullanımını önermesi oldukça çarpıcıdır ve kemik metastazlarının standart tedavisinin bisfosfonatlar olduğunu göstermektedir. NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*) Kılavuzu^[46] anti-androjen tedavi almakta olan prostat kanserli hastalarda bisfosfonatların erken başlanması klinik sonuca ve hastanın yaşam kalitesine faydalı olabileceğini söylemektedir. Ulusal İngiliz Ürolojik Cerrahlar Derneği Kılavuzu bisfosfonat tedavisine erken başlanmasını asemptomatik prostat kanserli hastalarda oluşabilecek iskeletle ilgili olayların önlenmesi açısından tavsiye etmektedir.^[47]

Metastatik PCa'da bifosfonat tedavisinin yeri Tablo 1'de özetlenmiştir.^[48] Uzun süre ABT başlanan veya almakta olan hastalarda kemik kaybını izlemek ve tedavi etmek için ürolog ve onkologlardan oluşan bir uzman panelinde klinik bir algoritm geliştirilmiştir (Şekil 1).^[49]

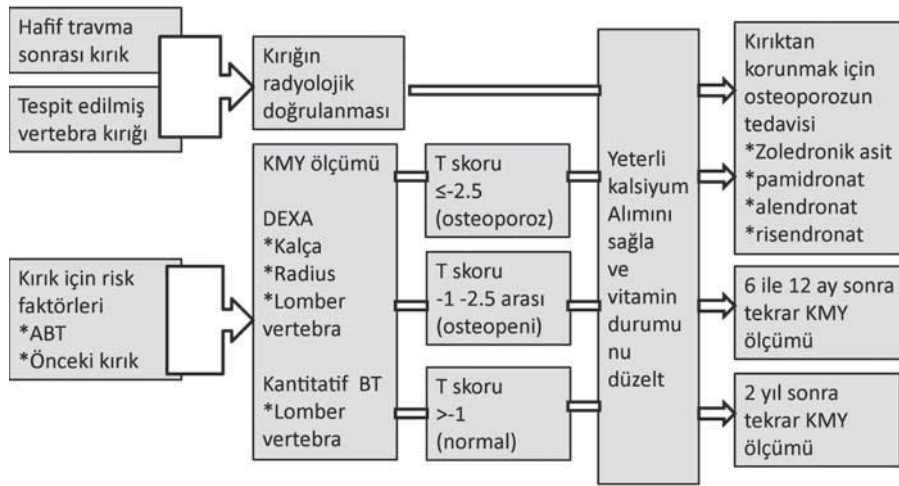
Sonuç

Prostat, mesane ve böbrek kanserlerinin ileri evrelerinde sıklıkla kemik metastazları gelişmektedir. Kemik metastazları gerek kırık gelişmesi ve ağrı oluşturmaları nedeniyle gerekse de bunların tedavileri ile ilişkili olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Prostat kanserinde uygulanan androjen baskılama tedavisi de kemik kaybını artırarak kemikle ilişkili olayların gelişimine uygun ortam sağlamaktadır. Bu tür kanserlerde hem kemikle ilişkili ilk olayı hem de sonradan gelişecek diğer olayları önlemek için bifosfonatların kullanılması, hem klinik fayda sağlamış, hem de yaşam süresine olumlu katkıda bulunmuştur. Kullanımına ait kısıtlamalara

Tablo 1. Prostat kanserli hastalarda kemik kaybının tanımlanması ve tedavisi^[48]

Hastaların durumu	Intravenöz bifosfonat tedavisi
Kemik sintigrafisi (-)* Hormon duyarlı	Hayır
Kemik sintigrafisi (-)* Hormon refrakter	Doktorun takdirine göre; yakın takip edilmelidir
Kemik sintigrafisi (+)* Hormon duyarlı	Kuvvetle düşünülmelidir
Kemik sintigrafisi (+)* Hormon refrakter	Evet

*Sintigrafide kemiklerde metastaza ait aktivite tutulumunun varlığı veya yokluğu

**Şekil 1**

ABT ile ilişkili kemik kaybını izlenmesi ve tedavisi ile ilgili klinik algoritma.^[49]
 ABT: Androjen baskılama tedavisi, DEXA: Dual Energy X-Ray Absorptiometry, BT: Bilgisayarlı tomografi; KMY: Kemik mineral yoğunluğu.

dikkat edilerek verildiğinde özellikle damar içi uygulaması ile zoledronik asit, kemiğe sık metastaz yapan genitoüriner kanserlerin kemiklerle ilgili komplikasyonlarını önleme ve geciktirme konusunda faydalı bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında bifosfonatlar bu tür kanserlerin tedavisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiş bulunmaktadır. Metastaz gelişmeden önce başlanacak bifosfonat tedavisinin metastaz geliştikten sonra verilmesine göre daha fazla faydalı olabileceği yönünde bulgulara ulaşılması, gelecekte bifosfonatların daha yaygın kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-76.
- Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997;157:439-44.
- Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, Picken MM. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:385-90.
- Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:177-90.
- Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61:195-202.
- Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:948-57.
- Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2005;23:4925-35.
- Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, Bell NH. Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* 1998;139:546-50.

9. Gainer BJ, Fracture healing in metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res* 1983;178:297-302.
10. Jacofsky DJ, Haidukewych GJ. Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. *J Orthop Trauma* 2004;18:459-69.
11. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:283-8.
12. Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology* 1999;54(Suppl 6A):8-14.
13. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(Suppl 8):1588-94.
14. Abraham JL. Assessment and treatment of patients with malignant spinal cord compression. *J Support Oncol* 2004;2:377-88.
15. Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O'Fallon WM, Melton 3rd LJ. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporos Int* 1995;5:419-26.
16. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1005-7.
17. Saad F. Zoledronic acid: past, present and future roles in cancer treatment. *Future Oncol* 2005;1:149-59.
18. Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001;19:379-82.
19. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
20. Spiess PE, Kassouf W, Steinberg JR, Tuziak T, Hernandez M, Tibbs RF, et al. Review of the M.D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urol Oncol* 2007;25:38-45.
21. Punyavoravut V, Nelson SD. Diffuse bony metastasis from transitional cell carcinoma of urinary bladder: a case report and review of literature *J Med Assoc Thai* 1999;82:839-43.
22. Anderson TS, Regine WF, Kryscio R, Patchell RA. Neurologic complications of bladder carcinoma: a review of 359 cases. *Cancer* 2003;97:2267-72.
23. Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol* 2004;172:529-32.
24. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60.
25. Boissier S, Mignetto S, Frappart L, Cuzin B, Ebetino FH, Delmas PD, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997;57:3890-4.
26. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Mignetto S, Ebetino FH, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60:2949-54.
27. Green JR, Muller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-51.
28. Polascik TJ, Mouraviev V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:261-8.
29. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64.
30. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100:2613-21.
31. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
32. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int* 2005;96:964-9.
33. Major PP, Cook RJ, Chen BL, Zheng M. Survival-adjusted multiple-event analysis for the evaluation of treatment effects of zoledronic acid in patients with bone metastases from solid tumors. *Support Cancer Ther* 2005;2:234-40.
34. Inoue K, Karashima T, Fukata S, Nomura A, Kawada C, Kurabayashi A, et al. Effect of combination therapy with a novel bisphosphonate, minodronate (YM529), and docetaxel on a model of bone metastasis by human transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:6669-77.
35. Sato K, Yuasa T, Nogawa M, Kimura S, Segawa H, Yokota A, et al. A third generation bisphosphonate, minodronate (YM529), successfully prevented the growth of bladder cancer in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2006;95:1354-61.
36. Corey E, Brown LG, Quinn JE, Poot M, Roudier MP, Higano CS, et al. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer *Clin Cancer Res* 2003;9:295-306.
37. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.

38. Kirkali Z. Beyond skeletal-related events. *Eur Urol* 2006;5(Suppl 7):553-5.
39. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7897-903.
40. Michaelson MD, Lee H, Kaufman DS, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-42.
41. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006;176:972-8.
42. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005;10:52-62.
43. Hoff AO, Toth B, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36.
44. Barqawi A, Thompson IM, Crawford ED. Prostate cancer chemoprevention: an overview of United States Trials. *J Urol* 2004;171(Suppl 2):5-9.
45. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2009:125. Available at http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf
46. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2. 2009. Available at <http://www.nccn.org/>
47. The British Association of Urological Surgeons. Available at <http://www.doctoronline.nhs.uk>.
48. Nelson JB. Prostate cancer: 3rd International Consultation on Prostate Cancer-Paris. *Urology* 2004;64:1269.
49. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100:892-9.

Yazışma (Correspondence): Yard. Doç. Dr. Ferhat Ateş.
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
Tıbbiye Cad. 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0216 542 20 20 / 3141 e-posta: drferhatates@yahoo.com
doi:10.5152/tud.2010.003