

Prostat kanserinde kemik metastazlarına yaklaşım algoritması ne olmalıdır ?

Dr. M. Uğur Mungan¹, Dr. Hikmet Köseoğlu²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

²Başkent Üniversitesi, Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ABSTRACT

Bone metastases are highly prevalent in patients with prostate cancer, and they commonly present a therapeutic challenge for urologists. Metastatic bone lesions can reduce the structural integrity of the skeleton, resulting in skeletal complications such as pathologic fractures and severe bone pain which adversely affect the quality of life. Palliation of bone pain due to metastases can be achieved with radiation, radioisotopes, hormone therapy and bisphosphonates.

Androgen deprivation therapy (ADT) is one of the most important risk factor for developing skeletal complications in prostate cancer patients. It has been increasingly recognized that patients undergoing ADT for treatment of prostate cancer are at higher risk of bone loss. Progress has been made in identifying the role of therapies like bisphosphonates to prevent bone loss in these patients. Bisphosphonates have found to be safe and effective for preventing or treating the bone loss and skeletal complications secondary to ADT or bone metastases.

ÖZET

Prostat kanserli hastalarda sık karşılaşılan kemik metastazları ürologlar için önemli bir sorundur. Kemik metastazları iskelet sistemi bütünlüğünü değiştirerek patolojik kemik kırıkları ve kemik ağrıları gibi hayat kalitesini bozan yan etkilerin oluşmasına yol açar. Günümüzde radyoterapi, radyoizotoplar, hormonoterapi veya bifosfonatlar kemik metastazlarına bağlı gelişen ağrıların tedavisinde kullanılan tedavi seçenekleridir.

Androjen baskılama tedavisi (ABT) iskelet sistemi komplikasyonlarının oluşmasındaki en önemli risk faktörlerindedir. ABT altındaki hastalarda daha fazla kemik doku kaybının olduğu gözlemlenmiştir. Bu grup hastalarda bifosfonatlar gibi kemik doku kayıplarının önlenmesine yönelik tedavilerin arayışı sürmektedir. Bu amaçla kullanılan bifosfonatlar ise ABT veya kemik metastazlarına bağlı gelişen kemik doku kaybı ve iskelet sistemi ilintili olayların önlenmesi veya tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi alternatifidir.

Prostat kanseri (PCa) Amerika Birleşik Devletleri'nde ileri yaş erkeklerde en sık görülen kanserdir ve 2009 yılında 192.280 yeni PCa olgusu ve bunların da 27.360'ında bu hastalığa bağlı ölüm beklenilmektedir (1). Son yıllarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının veya sigara tüketiminin azalmasına paralel olarak ölümlerin azalması sonucunda hastalar daha uzun süre yaşamakta ve yaşlı erkek oranı da giderek çoğalmakta, bunun sonucunda da daha çok PCa hastası ile karşılaşmaktadır.

1980'li yıllarda kullanıma giren prostat spesifik antiijen (PSA) tanıda önemli bir araç olmuş ve PSA kullanımının başlaması ile PCa insidansı daha da artmıştır. Her ne kadar PSA kullanımı ile saptanan prostat kanserleri genel olarak erken evreli tümörler ise de bu saptamanın prostat kanserine bağlı ölümleri azalttığı halen tartışmalıdır (2).

PSA taraması ile tanı konulan hastalara çok değişik tedaviler uygulanır. Bu tedavilerden biri de hormonoterapidir. Hormonoterapi PCa'lı hastalarda kullanılan etkin ve önemli bir tedavi şeklidir (3). 1940'lardan bu yana giderek artan yaygın kullanımı nedeniyle hormon tedavisi sonrasında çok fazla yan etki de gözlenir. Radikal prostatektomi sonrasında lenf nodu metastazları olanlarda veya radyoterapi ile beraber verilen hormon tedavileri biyokimyasal ve klinik yanıt oranlarını arttırmakta ve hastalığa özgü sağkalımın uzamasına yardımcı olmaktadır (4,5). Lokalize kanserli hastalarda hormonoterapi uygulanmaktaysa da olumlu sonuçlarını gösteren veri yoktur (6).

“Özellikle yaşlı prostat kanserli erkeklerde fizyolojik olarak da ortaya çıkan kemik mineral yoğunluğundaki azalma bu hastalarda uygulanan AB tedavisi ile daha da artar ve komplikasyonlar kaçınılmaz olur. Sağlıklı erkeklere göre AB altındaki prostat kanserli hastalarda iskelet sisteminin değişik noktalarındaki kemik yoğunluk kaybı %2'dir ki bu oran oldukça yüksektir (11).”

Androjen baskılanması (AB) şeklinde verilen hormonoterapi hastalarda önemli yan etkilere yol açar. Sıcak basmaları, anemi, impotans, osteoporoz, jinekoma, halsizlik, depresyon, glikoz intoleransına bağlı diyabet gelişimi, lipid profilindeki değişikliklerle koroner arter hastalık riskinde artış, obezite ve iskelet sistemi komplikasyonları gibi yaşam kalitesini bozabilecek yan etkiler zamanla görülebilir (7). İskelet sistemi ile ilgili olayların osteoklastik kemik rezorpsiyonundan kaynaklandığı düşünülmür.

Tablo 1. PCa'lı hastalarda kemik metastazlarının önlenmesine yönelik çalışmalar

Çalışma	Faz	Şekli	N	Çalışma grubu	Primer amaç
ZEUS	III	Prevansiyon, Randomize açık kontrollü Standart tedavi vs. Standart tedavi + zolendronik Asit	1300	Yüksek riskli PCa hastalar	Kemik metastazların önlenmesi
Hormon Direçli PCa Hastalarda Kemik metastazi Olmaksızın sağ Kalımın uzatılması	III	Prevansiyon, Randomize çift kör, Standart tedavi vs. standart tedavi + Denosumab	1435 (çalışma bitti)	Metastazsız HDPCa hastalar	İlk kemik met. izlenmesine kadar geçen süre veya herhangi bir sebeple ölüm

HDPCa: Hormona dirençli prostat kanseri

Birçok çalışmada AB tedavisi altındaki hastalarda kemik mineral yoğunluğunda 1 yıl içinde azalma olduğu gösterilmiştir (8-10). Bunun sonucunda başta vertebral olmak üzere kalçada ve göğüs kafesinde kemik kırıkları oluşabilmektedir. Özellikle yaşlı prostat kanserli erkeklerde fizyolojik olarak da ortaya çıkan kemik mineral yoğunluğundaki azalma bu hastalarda uygulanan AB tedavisi ile daha da artar ve komplikasyonlar kaçınılmaz olur. Sağlıklı erkekler için AB altındaki prostat kanserli hastalarda iskelet sisteminin değişik noktalarındaki kemik yoğunluk kaybı %2'dir ki bu oran oldukça yüksektir (11). Bu azalış AB'nin şekli ve kullanım süresine bağlı olarak farklılıklar gösterebilir ve genellikle AB altındaki hastalarda ilk yıl çok daha fazladır ve kümülatif birikim sonucunda yaklaşık 10 yıllık bir tedavi sonrasında hastalarda ciddi osteopeni ve osteoporoz görülür ki bu kemik kırığı için önemli bir risk faktörüdür.

Kemik kırıkları hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen husustur (12-13). AB altındaki hastalarda kırık oranlarının %16'lardan %42'lere ulaştığı görülür (14). Son yıllarda aralıklı AB tedavisinin gündeme gelmesi ile bu komplikasyonların daha da azaltılması amaçlanmıştır. Aralıklı AB uygulanan hastalarda da bu sorun kaçınılmazdır. Dokuz ay boyunca aralıklı AB alan hastalarda lomber vertebralarda %4,5, kalçada %2,5 oranında kemik mineral doku kaybı görülmüştür (15). Tedavinin kesildiği dönemlerde bu mineral kaybının düzelmeye başladığı görüldüğü de bu düzelme hastadan hastaya değişim göstermektedir.

Rutin kullanımı olmasa da AB tedavisi alan hastalarda istenmeyen bu olumsuzluklar nedeniyle Dual enerji-XR absorpsiyon (DEXA) yöntemi ile tedavi öncesi, tedaviden 1 ve 3 yıl sonra kemik mineral yoğunluğunun ölçümü önem kazanır. DEXA'nın radyasyon ora-

“Bugün de AB tedavisi altındaki PCa'lı hastalarda koruyucu olarak bifosfonatların kullanımı önerilmemektedir. Çünkü bu tedaviyi alan hastaların hepsinde kemik doku mineral kaybı oluşmamaktadır. Ayrıca kemik kırıkları üzerine olan uzun dönemdeki etkileri ve katkısı da tam bilinmemektedir.”

nı düşüktür, ucuzdur ve hızlı sonuç verir. En önemli dezavantajı ise hem kortikal hem de trabeküler yoğunluğu birlikte ölçmesidir. DEXA ile ölçülen T skoru -2,5'un altında olanlarda olası kemik komplikasyonlarının önlenmesinde bifosfonatlar kullanılabilir (16). Düşme olasılığı yüksek olan düşkün hastalarda, immobilize ve daha önce kemik kırığı öyküsü olanlarda veya eşzamanlı steroid tedavisi görenlerde koruyucu bifosfonat tedavisi düşünülse de bu grup hastalarda uyum sorunu siktir ve hastaların çoğu ilk 1 yıl içinde tedavilerini uyumsuzlukları nedeniyle sonlandırır (17). AB tedavisi alan hastalarda kemik mineral yoğunluğuna bakılarak kemik kayıplarının en aza indirilmesi ve yan etkilerin giderilmesine yönelik önerilen algoritma 1'de gösterilmiştir (18).

Günümüzde bifosfonatlar kemik metastazlarının ve kemik ilintili olası yan etkilerin oluşumunu engellemek için kullanılan tedavilerin başında gelir. Her ne kadar hayvan

modeli deneylerinde AB tedavisi altındaki PCa'lı olgularda bifosfonatların tedaviye eklenmesi iskelet sistemi metastazlarını önlemekteyse de insanlarda bifosfonatlarla yapılan adjuvan tedavilerin metastazları önleyip önleyemeyeceği sorusunun cevabı devam eden çalışmaların (ZEUS ve RADAR çalışmaları) sonuçlarıyla aydınlanacaktır (Tablo 1)(19). PCa'lı hastalarda metastazları önleyebilmek için yapılan diğer bir çalışmada (MRC çalışması) yükselen PSA'sı olan hastalara oral bifosfonat (Clodronat) verilmiştir. Çalışma sonucunda bifosfonat tedavisi ile metastazlı hastalarda sağkalım avantajı sağlanırken metastazları önlemede bir avantaj gösterilememiştir (20). Bugün de AB tedavisi altındaki PCa'lı hastalarda koruyucu olarak bifosfonatların kullanımı önerilmektedir. Çünkü bu tedaviyi alan hastaların hepsinde kemik doku mineral kaybı oluşmaktadır. Ayrıca kemik kırıkları üzerine olan uzun dönemdeki etkileri ve katkısı da tam bilinmemektedir. Kullanılması planlanıyorsa optimal bifosfonat tipi, dozu veya uygulama şekli de net olarak bilinmemektedir. Bifosfonatlar özellikle osteolitik kemik metastazlarında daha etkindir Çünkü bu tedavi kemik ağrısını, analjezik ihtiyacını, iskelet sistemi olayları riskini azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir (19).

Tedavi edilmediğinde lokalize PCa'lı hastalarda zaman içinde kemiklere metastaz gelişebilir. Kemiklerde metastazların ortaya çıkmasıyla hastalarda istenmeyen yan etkiler görülür. Bugün artık yeni gelişmeler ve çalışmalar bu noktada yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda kemik yapısında bir takım değişiklikler oluşturarak tümör hücrelerinin kemik dokuya geldiklerinde sağkalımlarına olanak sağlayacak değişimleri azaltmak ve durdurmak hedeflenir. Kemik doku hedef tedavileri bu yönüyle son zamanlardaki güncel yaklaşımlardır (21). Bu grup ilaçlar tümör hücrele-

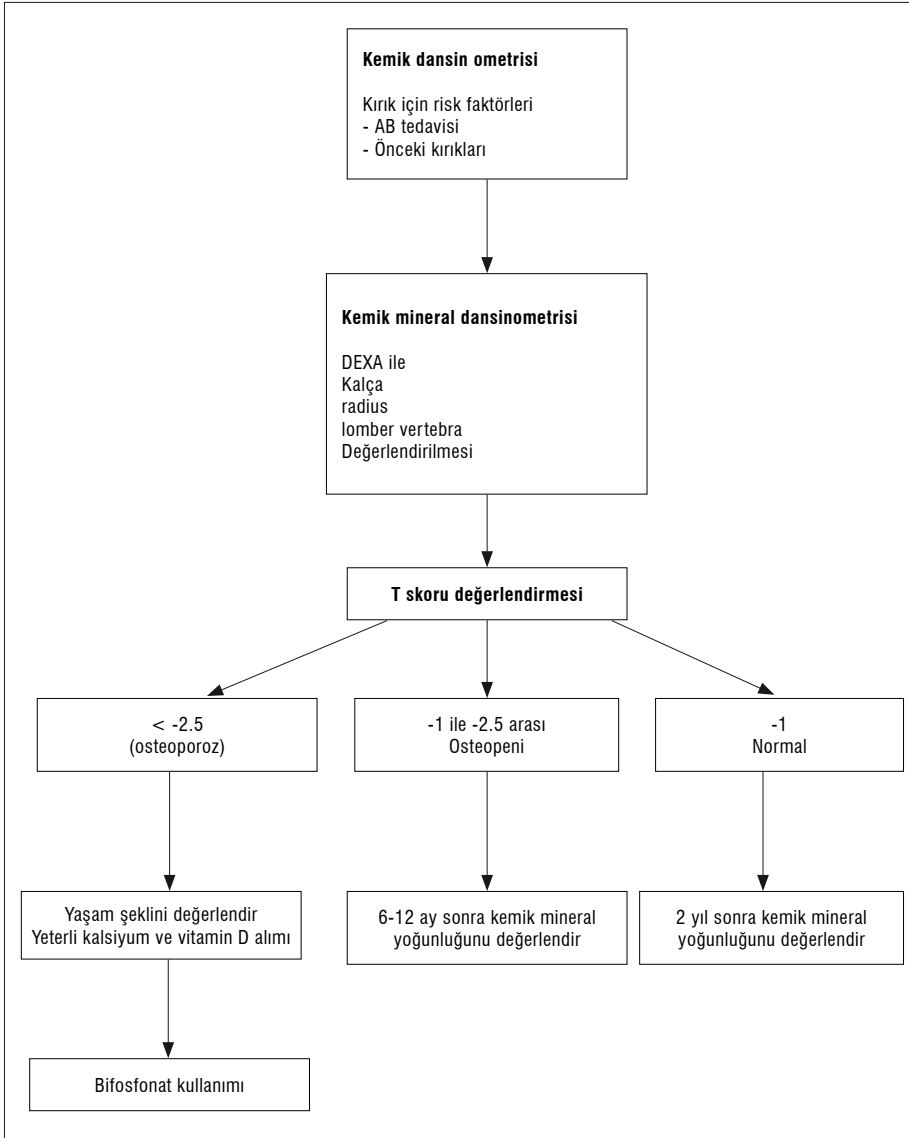
“...metastazları olan hastalarda planlanacak tedavideki temel amaç kemik ağrılarını kontrol altına almak, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sağkalımın mümkün olabildiğince uzatılmasıdır. Dolayısıyla kemik ilintili olayların önlenmesi amaçlardan biridir.”

let sistemi ilintili olayların olabileceği gözlemlenmiştir (23). Teorik olarak iskelet sistemi olayları için risk altında olan hastaların ayıklaması tedavi algoritmasının düzenlenmesinde önemlidir. Bu ayrımın yapılmasında hastanın ortaya konan diğer sonuçları dışında idrar ve serum kemik yıkım belirteçleri (N- telopeptid (NTx) gibi) ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri değerlendirilmelidir (24). Günümüzde ise tüm bunlara ek olarak PSA kullanımı söz konusudur. Zira kemik dokudaki değişimlerin başlamasından 7-12 ay önce en iyi bilgi PSA ile elde edilmektedir.

Kemik metastazları olan hastalarda planlanacak tedavideki temel amaç kemik ağrılarını kontrol altına almak, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sağkalımın mümkün olabildiğince uzatılmasıdır. Dolayısıyla kemik ilintili olayların önlenmesi amaçlardan biridir. Erkeklerde ölüm yaşının giderek artması nedeniyle daha fazla prostat kanseri olgusunun olacağı düşünülürse kemik metastazlı PCa'lı olgularla sık karşılaşılacağı gerçeği kaçınılmazdır.

Günümüze kadar kanser tedavisi ile gelişen kemik doku kaybının giderilmesine yönelik kesin etkin bir tedavi tanımlanmamıştır. Bazı bilimsel çalışmalar bifosfonatların etkili olduğu yönündedir. Kemik bütünlüğünün korunmasında Ca^{+2} ve vitamin D'nin de önemli yeri vardır. Bugün için önerilen en basit ve etkin tedavi kalsiyumun günlük en az 1000-1200 mgr ve vitamin D'nin de günlük 800-1000 IU olarak alınması ve ayrıca düzenli egzersizler, ani düşmelerden korunma, aşırı alkol tüketiminin ve tütün kullanımının azaltılmasıdır.

Kemik metastazları olan hastalarda ilk zamanlarda kemik ağrılarının lokalize edilmesi güçtür ve bu ağrılar çoğunlukla geceleri yoğunlaşır. PCa'lı hastalarda primer hastalığa yönelik yapılan standart tedavilerin di-



Algoritm 1. PCa'nın hormonal tedavisi sırasında gelişebilecek kemik doku kaybına yönelik prevansiyon algoritmi (18,41)

rinin kemik dokuya yerleşerek çoğalmalarını engellemekte ve aynı zamanda sitotoksik tedavi etkinliğinde artış sağlamaktadır.

Kemik metastazları ileri evre kanserlerde sık görülen yayılım şeklidir. Kemik iliği tümör hücreleri için barındırdığı büyüme faktörlerinin zenginliği yönünden metastaz açısından iyi bir ortam yaratır. Ayrıca kemik iliği hücreleri tümör hücreleri için bazı kemotaktik maddeler salgılar ve tümör hücrelerinin rahatça yerleşerek çoğalmasını sağlayan bir ortam oluşturur (seed-soil teorisi) (18).

Prostat kanserinde sıkça görülen kemik metastazları ürologlar için tedavisinde önemli sorunların olduğu bir durumdur. Çünkü iskelet sistemi metastazları morbiditeye yol açarak hastanın hareketlerini kısıtlar.

Kemik metastazları osteolitik veya osteoblastiktir. Genelde her 2 tip bir arada görülür.

PCa'da her ne kadar kemik yıkılımı devam ediyorsa da yoğun olarak osteoblastik metastaz görülür. İnsanda görülen tüm so-

lid tümörler ele alındığında kemiğe metastaz yapan tümörler arasında prostat kanserlerinin önemli bir yerde olduğu görülür. Metastatik kemik lezyonları iskelet sistemi bütünlüğünün bozulmasına, patolojik kemik kırıklarının oluşmasına, spinal kord basılarına ve şiddetli kemik ağrılarına yol açarak yaşam kalitesini bozar. İleri evre PCa'lı hastaların %80-90'ında kemik metastazları görülür (18,19). Kemikteki metastatik odakların sayısı, AB'a olan yanıtın öngörülmesinde önemlidir ve genellikle sağkalımın daha düşük olmasına yol açar (22). Kemikte metastaz görüldüğünde ortalama sağkalım 2-3 yıl arasında değişir.

1980'li yıllarda PCa'lı hastalarda kemik yapının değerlendirilmesine yönelik kemik sintigrafisi gibi tetkiklerin kullanımına başlanılmış, daha sonra ise serumdaki kemik yıkım belirteçlerinin ölçümleri ile değerlendirmeler gündeme gelmiştir. Metastazları olan hastaların %49'unda 2 yıl içinde iske-

“Günümüz tedavi algoritmalarında kemik metastazları olan PCa’lı hastalarda iskelet sistemi komplikasyonlarının önlenmesinde de bifosfonatlar ve özellikle Zolendronik asit kullanımı önerilmektedir (27).”

mobilizasyon sıkıntısının devam ettiği not edilmiştir (30). Dolayısıyla patolojik kırıkları olanlarda literatürün de desteklediği şekilde sağkalım daha da düşüktür (31).

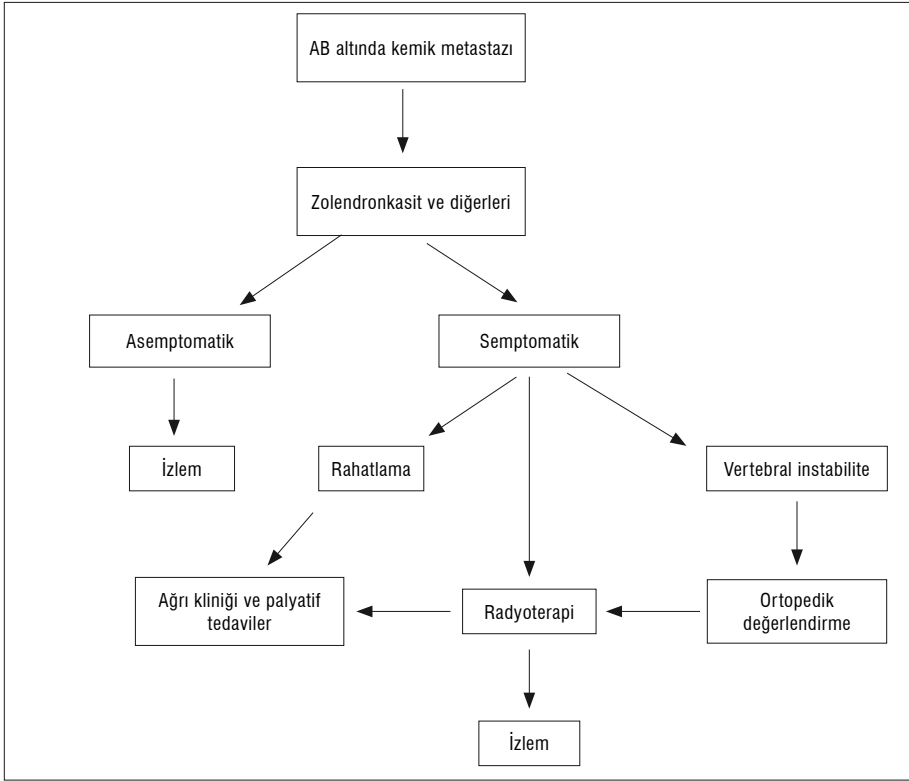
Günümüz tedavi algoritmalarında kemik metastazları olan PCa’lı hastalarda iskelet sistemi komplikasyonlarının önlenmesinde de bifosfonatlar ve özellikle Zolendronik asit kullanımı önerilmektedir (27). Ayrıca AB tedavisi altındaki hastalarda kemik doku kaybının önlenmesinde de bifosfonatlar önerilir. Erken evredeki PCa’lı hastalarda osteolizisin erken önlenmesi önemlidir. Böylece sonradan olabilecek iskelet sistemi komplikasyonları azaltılmış olur. Unutulmamalıdır ki bu grup hastalarda iskelet sistemi ile ilgili olayların tümü sadece kemik metastazlarından kaynaklanmaz.

Her ne kadar bifosfonat tedavileri iskelet sistemi komplikasyonlarını azaltıyor ve kemik ağrılarında palyasyon sağlıyorsa da günümüzde ileri evre PCa’lı hastalarda sağkalımı arttıran veya progresyonu geciktiren etkin bir tedavi şimdiye kadar tanımlanmamıştır. Son yıllarda bu aşamada yeni deneysel tedaviler gündemdedir ve bu grup ilaçların da kemik metastazlarına yaklaşım algoritmaları içinde yer alması beklenir (32).

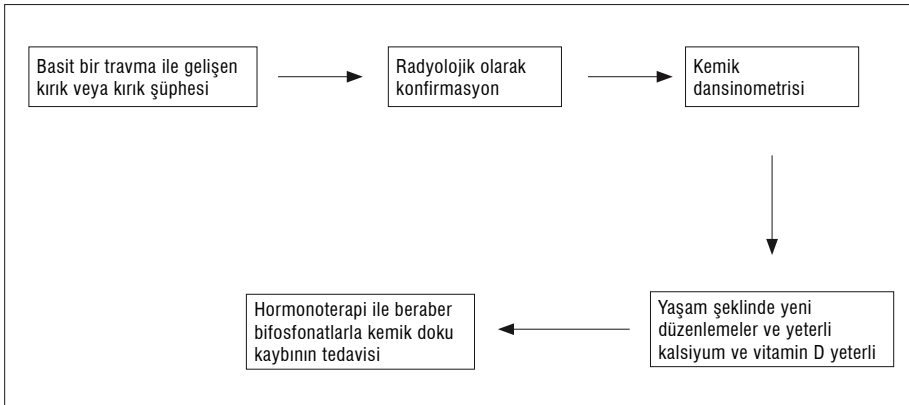
Kemoterapi, hormonoterapi, radyoterapi, ortopedik girişimler ve bifosfonatlar kemik metastazlarına yaklaşımda başvurulanan tedavi alternatifleridir. Hormonal tedaviler hormon duyarlı PCa’da birinci basamak tedavidir ve bu hem hastalığın hem de metastazlarının kontrolünde önemli bir ilk adımdır.

Kemik metastazlarında hastaların en önemli yakınması kemik ağrısıdır ve bu belirtildiği gibi üzerinde daha az durulan bir konudur. Kullanılan analjezikler çoğu kez yetersiz kalır Tümörün kontrol ettiği osteolizis, sinir hasarı veya tümör hücrelerinin bizzat kendileri kemik ağrısı nedeni olabilir.

Kemik metastazları olan hastalarda ağrı palyasyonunda radyoterapi ve radyonükleidler de kullanılır. Radyoterapi tümör boyutunu küçültür, osteolizisi ve kemik ağrılarını azaltır (33). Radyoterapi ağrı için genel olarak lokal uygulanır. Eğer şikayetler daha yaygın ise sis-



Algoritm 2. Hormon bağımlı kemik metastazlı PCa’lı hastalarda tedavi algoritmi (41).



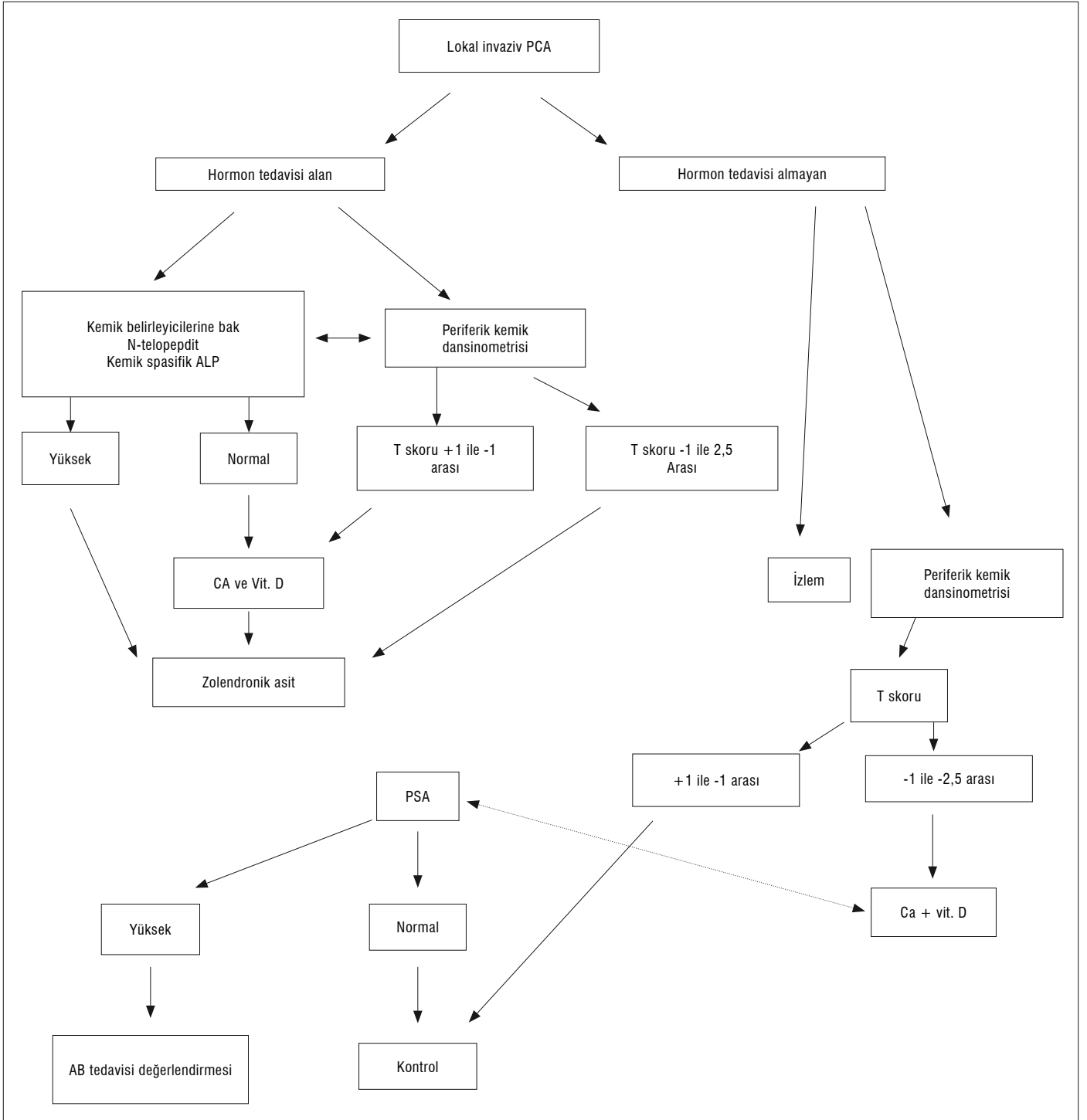
Algoritm 3. Kanser tedavisi ile gelişen kemik doku sorunlarının tedavi algoritmi (41).

şında yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve ağrının kontrolünü sağlamak amacıyla bifosfonatların kullanımı, radyoterapi, ortopedik girişimler ve analjezi desteğinin sağlanması gerekebilir.

Kemiklerde metastaz olduğunda görülen en önemli yan etki kırıklardır. Kalçada görülen kırıklar çok ciddi mortalite nedeni olabilmektedir. Çünkü kalça kırıklı hastaların ancak %41’i eski fonksiyonel hallerine dönebilmektedir ve bunların da %71’inde destek tedavilerine ihtiyaç duyulur. Genel olarak kalça kırıklarından sonra hastaların %16’sı ilk 1. ayda kaybedilmektedir. Kemiginde metastaz olmayan ancak AB altındaki PCa’lı hastalarda osteoporotik kırık oranlarının yüzdesi net bilinmese de kırıkların en önemli nedeni azalan kemik mineral yoğunluğudur ve osteo-

protik kırık oranı kabaca %5 ile %14 arasındadır (25-26).

Prostat kanserli hastalarda eğer patolojik kemik kırıkları oluşmuş ise ciddi bir sorunla karşı karşıya kalınmış demektir. Patolojik kırıkların tedavilerinde ortopedik girişimlere veya radyoterapiye gerek duyulur (27). Ayrıca metastazlar eğer yük kaldıran bölgelerdeyse bir egzersiz programı da gerekir (28). Patolojik kırıklar sonrasında hastalarda %4 oranında ölüm gelişebilmektedir (29). Hastaların %25’inde özellikle bacak kırıklarında cerrahi ile de tam bir düzelme sağlanamaz ve hastalardaki mobilizasyon sıkıntısı devam edebilir. Kalçadaki kırıkların prognozu daha da kötüdür. Bir çalışmada kalça kırığının oluşmasından sonraki 1 ay içinde hastaların %16’sının öldüğü, yaşayanların da %60’ında



Algoritm 4. AB ile prostat kanseri tedavisi algoritmi (41).

temik uygulanabilir. Kemik kırıklarının önlenmesinde koruyucu radyoterapi ve beraberinde gerekli olan durumlarda yapılacak ortopedik girişimlerle (cerrahi fiksasyon gibi) morbidite azaltılmaya çalışılır. Lokalize kemik ağrılarının giderilmesinde radyoterapi oldukça iyi bir seçenektir. 1-2 hafta gibi bir sürede ağrıda önemli bir rahatlama sağlanır. Yaygın kemik metastazlarında yarı vücut radyoterapi uygulaması gerekli olabilir. Ancak bu uygulamada yan etki oranı çok yüksektir.

RT'nin optimum dozu ve şekli günümüzde tartışmalıdır. Birçok çalışmada yüksek doz

ve kısa aralıklarla uygulanan RT'nin düşük doz ve sık aralıklarla uygulanan RT'ye göre daha faydalı olduğu belirtilir (34). Bulantı, baş ağrısı, kilo kaybı ve saç dökülmesi yapar. Geç dönemde de halsizlik izlenir. Bazı hastalarda radyoterapi sonrasında 4 hafta gibi daha uzun bir dönemde ağrının kontrolü mümkün olmayabilir. Ağrı kontrolünün sağladığı iyilik hali ise %50 hastada en fazla 6 ay sürer.

Metastatik PCA'da kemik afinitesi olan radyoizotoplar da kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanılan radyonükleidlerle direkt kemik doku hedeflenir. ¹⁵³Sm-EDTMP ve ^{117m}Sn-DTPA

gibi metal şelat oluşturan ajanlar trabeküler kemik dokuda tutulur. ³²P ve Stronsiyum 89 (⁸⁹Sr) da kemik dokuya yaygın olarak dağılır (35). ³²P eskiden kullanılırdı. ⁸⁹Sr ise beta enerji yayan bir moleküldür. Ağrının giderilmesinde kullanılır. Kemik dokuya tutunan bu moleküller yarı ömürlerine uygun olarak beta ve gama enerji yayılımı yapar, kısa sürede apoptozisi indüklerler. Hastalar tarafından iyi tolere edilseler de kemik iliği depresyonu yapmaları önemli yan etkileridir (36).

Kemik metastazlı hastalarda radyoterapi ve ⁸⁹Sr verilerek etkinlikleri karşılaştırılmış-

tır. Her 2 tedavinin etkinliği eşit oranda yüksek bulunmuştur. Ancak ⁸⁹Sr alanların vücutlarında sonradan daha az ağrılı kemik odakları izlenmiştir. Bu sonuç Sr'nin sistemik olarak etki göstermesiyle ilişkilendirilmiştir (37).

Samaryum 135 (¹³⁵Sm) de aynı amaçla kullanılır. Sr'ye göre üstünlükleri vardır ve yarı ömrü kısadır. Bu nedenle yüksek dozlar da kısa sürede uygulanabilir. Bu molekül düşük enerjili partikül salınımı yapar ve kemik iliğine toksisitesi vardır (38).

Ağrılı kemik metastazları yük kaldırarak kemiklerde bulunuyorsa kırık gelişimini engellemek için bunlara cerrahi düzeltme veya destek gerekebilir. Geniş bir alanı etkileyen osteolitik lezyon varsa bu alanlarda kırık gelişimi daha sıktır. Osteoblastik metastaz yapan PCa'da kırık riski daha düşüktür. Her ne kadar vücudun her bölgesindeki patolojik kırıklar önemli ve ağrı yaparsa da

özellikle femur, humerus, pelvis ve vertebralardaki kırıklar hareket kısıtlılığı da yaptıklarından bu alanlarda fiksasyon gibi cerrahi işlemler gerekli olabilir. Cerrahi olarak osteosentez veya cerrahi protezlerin uygulanması gerekebilir (39). Spinal korda yapılan cerrahi stabilizasyon ile ağrıda trajik bir iyileşme ve nörolojik bulgularda önemli oranda gerileme olur. Cerrahi fiksasyon sonrasında verilen adjuvan radyoterapi metastatik destrüksiyonu daha da azaltır. Kifoplasti ve vertebroplastik vertebralardaki sıkışıklığı gidererek ağrıyı azaltan ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan yöntemlerdir. Bu işlemlerde perkütan sement enjeksiyonu yapılarak kırıkta stabilizasyon sağlanır (40).

Sonuç olarak; bugün için kemik metastazları olan hastalara yaklaşımın bir algoritmaya dönüştürülmesi amaçlandığında kemik mineral doku kayıplarının prevansiyonunun da akılda tutularak buna yönelik planların oluşturulmasında fayda vardır. Bu nedenle tedavi altındaki metastatik PCa'lı hastalarda tedavilere bağlı gelişen kemik doku kayıplarının tedavilerine yönelik prevansiyon amaçlı algoritmden bahsetmek gerekir. Bu hedef algoritım 1'de kısaca özetlenmiştir. Algoritım 2, 3 ve 4'de ise günümüzde kemik metastazlarına yönelik önerilen yaklaşımlardan özetle bahsedilmektedir (41). Bu algoritmeler ve değişik konsensus toplantı sonuçlarının tümü değerlendirildiğinde eğer hastalarda aşırı kemik doku kaybı ve kemik ağrısı varsa ve kemik metastazları oluşmuşsa bifosfonat tedavilerinin önerilmesi gerektiği sonucuna ulaşılır ve yakın geçmişteki çalışmalarda gösterildiği gibi bifosfonatların kemik dokuda istenmeyen yan etkiler başlanmadan önce verilmesi önerilir (42-44).

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225-249.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320-1328.
3. Brawer MK. Hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol.* 2006; 8(suppl 2): S35-S47.
4. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study: a phase III randomised trial. *Lancet.* 2002; 160: 103-106.
5. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999; 141: 1781-1788.
6. Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, et al. National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 981-989.
7. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford D. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol.* 2005; 7(suppl 5): S37-S43.
8. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al. Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchiectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int.* 1995; 57: 97-99.
9. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonist for prostatic carcinoma. *J Urol.* 1999; 161(4): 1219-1222.
10. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, et al. Osteoporosis in men with prostatic carcinoma receiving androgen deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer.* 2004 Mar 1; 100(5): 892-899.
11. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6410-6417.
12. Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2007; 69: 500-504.
13. Oefelein MG, Ricchiuti V, Cenrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002; 168: 1005-1007.
14. Krupski TL, Smith MR, Lee WC, et al. Profile of men with prostate cancer on androgen deprivation therapy at greater risk of bone complications. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004; 22(suppl): 726, (Abstract 8000).
15. Higano C, Shields A, Wood N, et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology.* 2004; 64: 1182-1186.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer V2. 2009. Port Washington, PA. NCCN: 2009.
17. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008; 28: 437-443.
18. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin N Am.* 2004; 31: 331-352.
19. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27: 165-176.
20. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Survival benefit with oral sodium clodronate in metastatic but not localized prostate cancer: long term results of MRC PR04 & PR05. Presented at the American society of clinical oncology genitourinary cancer symposium, Orlando, FL, Feb 26-28, 2009 (abstr 6)
21. Pinski J, Dorff TB. Prostate cancer metastases to bone: pathophysiology, pain management, and the promise of targeted therapy. *Eur J Cancer.* 2005; 41: 932-940.
22. Bogdanos J, Karamanolakis D, Tenta R, et al. Endocrine/paracrine/autocrine survival factor activity of bone microenvironment participates in the development of androgen ablation and chemotherapy refractoriness of prostate cancer metastasis in skeleton. *Endocr Relat Cancer.* 2003; 10: 279-289.
23. Saad F, Gleason DM, Murray R, 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: 879-892.
24. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patient patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005 2005; 23: 4925-4935.
25. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1997; 157: 439-444.
26. Oefelein MG, Ricchiuti V, Condrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2001; 166: 1724-1728.
27. Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol.* 2006; 49: 429-440.
28. Colyer RA. Surgical stabilization of pathological neoplastic fractures. *Curr Probl Cancer.* 1986; 10: 117-168.
29. Fourneau J, Bross P. Pathologic fractures due to metastatic disease. A retrospective study of 160 surgically treated fractures. *Acta Chir Belg.* 1998; 98: 255-260.
30. Poor G, Atkinson EJ, Lewallen DG, et al. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporos Int.* 1995; 5: 419-426.
31. Oefelein MG, Ricchiuti V, Condrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002; 168: 1005-1007.

32. Morris MJ, Scher HI. Clinical approaches to osseous metastases in prostate cancer. *The Oncologist*. 2003; 8: 161-173.
33. Goblirsch M, Mathews W, Lynch G, et al. Radiation treatment decreases bone cancer pain, osteolysis and tumor size. *Radiat Res*. 2004; 161:228-234.
34. Hartsell WF, et al. Randomized trial of short-versus long course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 798-804.
35. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med*. 2004; 45: 13578-1365.
36. Maisano R, Pergolizzi S, Cascinu S. Novel therapeutic approaches to cancer patients with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001; 40: 239-250.
37. Quilty PM, et al. A comparison of the palliative effects of Strontium -89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother*. 1994; 31: 33-40.
38. Serafini AN, et al. Samarium Sm-153 lexidronam for the palliation of bone pain associated with metastases. *Cancer*. 2000; 88: 2934-2939.
39. Harrington KD, et al. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997; 80: 1614-1627.
40. Masala S, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty in the treatment of malignant vertebral fractures. *J Chemother*. 2004; 16(supply 5), 30-33.)
41. Rfos J, Betancourt C, Sanches M, et al. Proactical guide for bone disease control in the prostate cancer patients. *Rev Mex Urol*. 2008; 68(1): 44-48.
42. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology*. 2005; 48: 546-551.
43. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003; 169: 2008-2012.